



U N I V E R S I D A D A U T Ó N O M A D E M A D R I D

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría

TESIS DOCTORAL

ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO I

**FENOTIPO DIFERENCIAL EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O NO
DE TDAH COMÓRBIDO**

Autor:

Juan Manuel Espejo-Saavedra Roca

Directores

Dr. Luis Madero López

Dra. María Concepción Fournier del Castillo



Madrid, 2013

Dedicado a María José, mi mujer, y mis dos hijas, Sara y María,
mi anhelo y mi pasión.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco la inestimable guía y aportaciones de la Dra. María Concepción Fournier del Castillo, psicóloga clínica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (HNJ) que, aparte de ser en extremo generosa conmigo a la hora de compartir sus conocimientos y amplia experiencia con esta y otras patologías, ha sido una de las promotoras y defensoras de la figura del psicólogo clínico como parte integrante y nuclear de la Unidad de Neurofibromatosis (UNF). Su respetada opinión dentro del HNJ, avalada por más de dos décadas de trabajo eficaz en el ámbito de la neuropsicología clínica infantil ha hecho que esto sea posible. Maestra, mentora y amiga, cuyo empeño y apoyo ha propiciado que este trabajo vea la luz.

Igualmente, expreso mi agradecimiento al Dr. Luis Madero López, catedrático de Pediatría de la UAM y jefe de Servicio de Oncohematología y Trasplante Hematopoyético del HNJ, por facilitar nuestra labor en la UNF y tener la gentileza de codirigir el presente trabajo. Su paciencia, afable trato y experimentado consejo, han sido fundamentales.

Muchos de los datos médicos de los pacientes NF1 utilizados en el presente trabajo han sido recogidos y minuciosamente almacenados por Anna Duat Rodríguez, neuropediatra coordinadora de la UNF, en la base de datos que co-diseñamos cuando pusimos en marcha la misma. Agradezco el ofrecimiento que me hizo para que los utilizara en el presente estudio. La colaboración con ella en la UNF ha sido gratificante y productiva.

La supervisión y revisión de la metodología y cálculo estadístico corre a cargo de Elia Pérez Fernández, asesora en metodología de la investigación del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Sus aportaciones han sido básicas para dotar a este trabajo del rigor que merece.

El uso de la última versión del BRIEF ha sido posible gracias a María Jesús Maldonado Belmonte, psicóloga clínica del Hospital General Universitario Gregorio

Fundamentación teórica

Marañón, que generosamente nos invitó a colaborar en el estudio de validación de la prueba a población española del cual es directora.

A los responsables de las secciones de Neuropediatría, y Psiquiatría y Psicología Clínica, Luis González Guitiérrez-Solana y Dr. Gonzalo Morandé Lavín, respectivamente, por haber apoyado y defendido la creación y desarrollo de la UNF.

Por último, expreso mi especial agradecimiento a los niños con NF1 y sus familias, por su paciencia y colaboración. Han hecho posible que mi trabajo en el HNJ sea fructífero y enriquecedor. Su capacidad de lucha y superación han sido un ejemplo para todos nosotros. También a ellos dedicado el presente trabajo, esperando haber contribuido, aunque sea modestamente, a mejorar su calidad de vida y pronóstico.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.	13
ÍNDICE DE TABLAS.	20
ÍNDICE DE FIGURAS.	30
1. INTRODUCCIÓN.	37
1.1. Las neurofibromatosis.	39
1.2. Evolución histórica.	44
1.3. Aspectos clínicos y complicaciones de la NF1.	49
1.3.1. Genética y variabilidad fenotípica en la NF1.	49
1.3.2. Prevalencia.	61
1.3.3. Diagnóstico.	62
1.3.4. Manifestaciones clínicas de la NF1.	63
1.3.5 Aspectos evolutivos de la NF1.	78
1.3.6 Diagnóstico diferencial.	80

1.4. Alteraciones cognitivas en la NF1.	81
1.4.1. Funcionamiento intelectual general.	82
1.4.2. HH visuoespaciales y perceptivas.	83
1.4.3. Lenguaje.	84
1.4.4. Funciones Ejecutivas y Atención.	85
1.4.5. Memoria.	94
1.4.6. Cognición social.	95
1.4.7. Dificultades del aprendizaje.	95
1.5. Perspectiva evolutiva de las alteraciones cognitivas.	103
1.6. Etiopatogenia de los déficits cognitivos.	104
1.6.1. Alteraciones estructurales.	105
1.6.2. Alteraciones en la neuroplasticidad.	107
1.7. Manejo clínico.	116
1.8. Neuropsicología clínica en la NF1.	120
2. METODOLOGÍA.	125
2.1. Justificación, objetivos e hipótesis.	127
2.1.1. Justificación.	127
2.1.2. Objetivos.	128
2.1.3. Hipótesis.	129

Índice

2.2. Tipo de estudio.	131
2.3. Decisiones metodológicas.	132
2.4. Sujetos y grupos.	134
2.4.1. Grupo NF1.	134
2.4.2. Grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH.	136
2.4.3. Grupos NF1 Inatento y NF1 Combinado.	137
2.4.4. Características clínicas de la muestra NF1.	139
2.4.5. Grupos Control.	140
2.5. Procedimiento de evaluación.	142
2.6. Variables e instrumentos de evaluación.	147
2.6.1. Áreas de evaluación y funciones cognitivas.	148
2.6.2. Instrumentos de evaluación.	152
2.6.3. Perfil atencional.	157
2.6.4. Perfil ejecutivo conductual.	159
2.6.5. Perfil psicopatológico.	162
2.7. Análisis estadístico.	164
2.7.1. Análisis descriptivo.	164
2.7.2. Análisis univariante.	164

3. RESULTADOS.	167
3.1. Análisis descriptivo.	169
3.1.1 Estadísticos descriptivos.	169
3.1.2. Estudio de la normalidad.	169
3.2. Comparaciones del grupo NF1.	170
3.2.1. Estadísticos descriptivos y perfiles.	171
3.2.2. Comparación con el grupo normativo.	173
3.2.3. Comparaciones con los grupos control.	175
3.3. Comparaciones de los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH.	175
3.3.1. Estadísticos descriptivos y perfiles.	176
3.3.2. Comparaciones con el grupo normativo.	178
3.3.3. Comparaciones con los grupos control.	180
3.4. Comparaciones de los grupos NF1 Inatento y NF1 Combinado.	180
3.4.1. Estadísticos descriptivos y perfiles.	181
3.4.2. Comparaciones con el grupo normativo.	183
3.4.3. Comparaciones con el grupo Control Sin TDAH.	185
3.5. Resumen de las comparaciones con el grupo Normativo.	185
3.6. Resumen de las comparaciones intergrupos.	199
3.7. Hiperseñales en secuencia T2 (T2H o UBOs).	227
3.7.1. Estadísticos descriptivos.	227

Índice

3.7.2. Relación con el perfil cognitivo.	228
3.7.2.1. Presencia-ausencia de T2H.	228
3.7.2.2. Número de T2H.	228
3.7.2.3. Localización de T2H.	229
3.7.3. Relación con el TDAH.	230
3.7.3.1. Presencia-ausencia de T2H.	230
3.7.3.2. Número de T2H.	231
4. DISCUSIÓN.	233
4.1. Perfil cognitivo.	235
4.2. Prevalencia del TDAH.	241
4.3. Fenotipo diferencial y TDAH.	242
4.4. T2H y perfil cognitivo.	251
4.5. T2H y TDAH.	253
4.6. Implicaciones clínicas.	254
4.7. Limitaciones.	254
4.8. Áreas para futuras investigaciones.	255
5. CONCLUSIONES.	257

6. ANEXOS.	261
6.1. Anexo A. Tablas y figuras relacionadas con el apartado: 2.4. Sujetos y grupos.	263
6.2. Anexo B. Tablas y figuras relacionadas con el apartado: 3.1. Análisis descriptivo.	275
6.3. Anexo C. Tablas y figuras relacionadas con el apartado: 3.2. Comparaciones del grupo NF1.	307
6.4. Anexo D. Tablas y figuras relacionadas con el apartado: 3.3. Comparaciones de los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH.	321
6.5. Anexo E. Tablas y figuras relacionadas con el apartado: 3.4. Comparaciones de los grupos NF1 Inatento y NF1 Combinado.	341
6.6. Anexo F. Figuras relacionadas con el apartado: 3.5. Resumen de las comparaciones con el grupo Normativo.	357
6.7. Anexo G. Tablas relacionadas con el apartado: 3.7. Hiperseñales en secuencia T2.	371
 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	 415

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

17q11.2: banda q11.2 del cromosoma 17 (región pericéntrica).

ADHD: Attention Deficit-Hyperactivity Disorder.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AL: Audición y Lenguaje.

AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico).

BCNF: The British Columbia Neurofibromatosis Foundation.

BDNF: brain-derived neurotrophic factor (factor neurotrófico derivado del cerebro).

BRI: Behavioral Regulation Index.

BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function.

BRIEF-P: Behavior Rating Inventory of Executive Function-Parent form

Ca²⁺: calcio.

CBCL: Child Behavior Checklist.

CC: Cuerpo Calloso.

CCTT: Children's Color Trail Test.

CELF: Clinical Evaluation of Language Fundamentals (evaluación clínica de los fundamentos del lenguaje).

CFC: Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo.

CFT: Complex Figure Test.

CI: Cociente Intelectual.

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades-décima edición.

CIM: Cociente Intelectual Manipulativo.

CIT: Cociente Intelectual Total.

CIV: Cociente Intelectual Verbal.

CMMR-D: Constitutional MisMatch Repair Deficiency (síndrome de deficiencia en la reparación de desapareamiento constitucional).

CNC: Carney complex (complejo de Carney).

Cog_: variable cognitiva.

CPT-II: Conners' Continuous Performance Test II.

CREB: cAMP response element-binding (proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc).

C-TRF: Caregiver-Teacher Report Form.

CV: índice de Comprensión Verbal.

d': detectabilidad.

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-fourth edition-Text Revision (manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición, texto revisado).

EMI: Emergent Metacognition Index.

ENFEN: Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños.

EOEP: Equipo de Orientación Educativa y Psicoterapéutica.

FE: Función Ejecutiva.

FFEE: Funciones Ejecutivas.

FI: Flexibility Index.

FRT: Facial Recognition Test.

GABA: Gamma-Amino Butyric Acid (ácido gamma-aminobutírico).

GAP: GTPase Activating Protein (proteína activadora de Guanosina Trifosfatasa).

GDP: Guanosine Diphosphate (guanosín difosfato).

GEC: Global Executive Composite.

gl: grados de libertad.

GLD: General Learning Disabilities (dificultades generales del aprendizaje).

Glu: Glutamato.

GRD: GAP Related Domain.

GTP: Guanosine TriPhosphate (guanosín trifosfato).

GTPasa: Guanosina Trifosfatasa.

HC: historia clínica.

HH: Habilidades.

HHSS: Habilidades Sociales.

HNJ: Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.

IC: Intervalo de Confianza.

IDEA: The Individuals with Disabilities Education Act.

ISCI: Inhibitory Self-Control Index.

ISI: Inter-Stimulus Interval.

JLO: Judgments of Lines Orientation (juicios de orientación de líneas).

K-ABC: Kaufman Assessment Battery for Children.

Kb: Kilobase.

K-CPT: Conners' Kiddie Continuous Performance Test.

LBLD: Language Based Learning Disabilities (dificultades del aprendizaje basadas en el lenguaje).

LD: Learning Disabilities (dificultades del aprendizaje).

M: media (aritmética).

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinases (proteín quinasas activadas por mitógenos).

Máx.: máximo.

Mb: Megabase.

MCCL: Mancha Color Café con Leche.

MEN1: Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1).

MEN2B: Multiple Endocrine Neoplasia type 2B (neoplasia endocrina múltiple tipo 2B).

Mg²⁺: Magnesio.

MI: Metacognition Index.

Mín.: mínimo.

MPNST: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (tumor maligno de la vaina del nervio periférico).

mRNA: messenger RNA (ácido ribonucleico mensajero).

MSCA: McCarthy Scales of Children`s Abilities.

MT: índice de Memoria de Trabajo.

n: número de sujetos de una submuestra.

N: número de sujetos de la muestra total.

Na⁺: sodio

NCFC: Síndromes Neuro-Cardio-Facio-Cutáneos.

NF: Neurofibromatosis.

NF1: Neurofibromatosis Tipo 1.

NF1 -/-: (embrión de ratón) homocigótico para la mutación del gen NF1.

NF1 +/-: (ratón) heterocigótico para la mutación del gen NF1.

NF1 +/-K-ras +/-: (ratón) NF1 +/- modificados genéticamente para presentar bajos niveles de Ras

NF2: Neurofibromatosis Tipo 2.

NIH: National Institutes of Health.

NLD: Nonverbal Learning Disabilities (dificultades del aprendizaje no verbal)

NMC: Nevo Melanocítico Congénito.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

NMR: Nuclear Magnetic Resonance.

NNFF: National Neurofibromatosis Foundation.

OPG: Optic Pathway Glioma (glioma de la vía óptica).

p: valor p (p-value).

p.: página.

p. ej.: por ejemplo.

PASS: Planning, Arousal-Attention, and Simultaneous and Successive processes (planificación, arousal-atención, y procesos simultáneo y secuencial).

PHTS: PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (síndrome de tumor hamartoma PTEN).

PIR: Psicólogo Interno Residente.

PKA: protein kinase A (proteín-quinasa A).

PLP: Potenciación a Largo Plazo.

PPVT-III: Test de vocabulario en imágenes Peabody-III.

PT: Pedagogía Terapéutica.

Q1-Q3: rangos intercuartílicos.

RNA: RiboNucleic Acid (ácido ribonucleico).

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RP: índice de Razonamiento Perceptivo.

RT: Reaction Time.

SD: desviación típica.

SE: Standar Error

Sig.: significación.

SIOD: Schimke Immuno-Osseous Dysplasia (displasia inmno-ósea de Schimke).

SLD: Specific Learning Disabilities (dificultades específicas del aprendizaje).

SNC: Sistema Nervioso Central.

t: valor calculado de la prueba t.

T2H: T2 NMR sequence Hyperintensities (hiperseñales en secuencia T2 de RMN).

TC: Tomografía Computarizada.

TDAH: Trastorno por Deficit de Atención con Hiperactividad.

TOMAL-2: Test Of Memory And Learning-2.

TRF: Teacher's Report Form.

UBO: Unidentified Bright Objects (objetos brillantes no identificados).

UNF: Unidad de Neurofibromatosis.

VD: variable dependiente.

VP: índice de Velocidad de Procesamiento.

WAIS-III: Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III

WISC-IV: Escala de Inteligencia de Wechsler para niños-IV.

WPPSI-III: Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria-III.

WRAVMA: Wide Range Assessment of Visual-Motor Abilities.

z: puntuación típica.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Riccardi.	40
Tabla 2. Criterios diagnósticos para la NF1 y la NF2.	43
Tabla 3. Características clínicas asociadas a la microdelección tipo 1 del gen NF1.	59
Tabla 4. Evaluación diagnóstica inicial en la NF1.	63
Tabla 5. Principales complicaciones clínicas en la NF1.	65
Tabla 6. Prevalencia de las manifestaciones clínicas de la NF1 en los cuatro mayores estudios realizados hasta la fecha.	66
Tabla 7. Edad de típica de aparición de las características clínicas de la NF1.	79
Tabla 8. Diagnóstico diferencial en NF1.	80
Tabla 9. Criterios diagnósticos DSM-IV-TR para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH).	88
Tabla 10. Definición de SLD (IDEA-2004).	97
Tabla 11. Modelo de conceptualización de las habilidades académicas.	99
Tabla 12. Mecanismos explicativos de las alteraciones psicopatológicas y emocionales comorbidas con las LDs.	100
Tabla 13. Trastornos pediátricos que alteran las cascadas bioquímicas de señalización que median los procesos de aprendizaje y memoria.	113
Tabla 14. Guía de evaluación y seguimiento de niños con NF1.	116

Tabla 15. Funciones clínicas del Neuropsicólogo Infantil en el contexto de una Unidad Específica de NF1 en el ámbito hospitalario español.	120
Tabla 16. Características de la lesión y recuperación del daño cerebral temprano.	123
Tabla 17. Detalle de las 3 comparaciones intergrupos.	133
Tabla 18. Grupo NF1: Criterios de inclusión y exclusión.	135
Tabla 19. Grupo NF1 Sin TDAH: Criterios de inclusión y exclusión.	136
Tabla 20. Grupo NF1 Con TDAH: Criterios de inclusión y exclusión.	137
Tabla 21. Grupo NF1 Inatento: Criterios de inclusión y exclusión.	138
Tabla 22. Grupo NF1 Combinado: Criterios de inclusión y exclusión.	139
Tabla 23. Grupo Control Sin TDAH: Criterios de inclusión y exclusión.	141
Tabla 24. Grupo Control Con TDAH: Criterios de inclusión y exclusión.	142
Tabla 25. Funciones cognitivas evaluadas agrupadas por dominios.	148
Tabla 26. Descripción de las funciones cognitivas.	150
Tabla 27. Pruebas, subtest y puntuaciones utilizados para la evaluación de las distintas funciones cognitivas (edades de aplicación y la bibliografía de referencia para cada prueba).	153
Tabla 28. Escalas (dimensiones) del CPT-II.	158
Tabla 29. Escalas que más saturan en cada uno de los tres factores del CPT-II.	159
Tabla 30. Escalas, Índice y Puntuaciones del BRIEF-P y BRIEF.	160
Tabla 31. Dimensiones y escalas de los inventarios de Achenbach.	163

Tabla 32. Detalle de las 3 comparaciones intergrupos. Primer nivel de comparación.	170
Tabla 33. Detalle de las 3 comparaciones intergrupos. Segundo nivel de comparación.	176
Tabla 34. Detalle de las 3 comparaciones intergrupos. Tercer nivel de comparación.	180
Tabla 35. Grupo NF1: Categorización de las variables cognitivas según los resultados de la Prueba t de Student para $z=0$ y $z=-1$.	186
Tabla 36. Grupos NF1 Con TDAH y NF1 Sin TDAH: Categorización de las variables cognitivas según el intervalo de confianza para la media.	188
Tabla 37. Categorización conjunta de las variables cognitivas respecto a $z=0$ y $z=-1$ de los grupos NF1, NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH.	192
Tabla 38. Categorización de las variables cognitivas de la muestra NF1 en función de si su puntuación media cae o no ante la presencia comórbida de TDAH, y de si ésta es deficitaria o no	198
Tabla 39. Detalle de las 3 comparaciones intergrupos.	200
Tabla 40. Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Control Sin TDAH y los diferentes grupos derivados de la muestra NF1. Se detalla la categorización respecto a $z=0$ y $z=-1$ del grupo Normativo.	224
Tabla 41. Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Control Con TDAH, y los diferentes grupos derivados de la muestra NF1 y el grupo Control Sin TDAH. Se detalla la categorización respecto a $z=0$ y $z=-1$ del grupo Normativo.	225
Tabla 42. Dificultades cognitivas en la muestra NF1 que se agravan con la presencia comórbida de TDAH.	246
Tabla 43. Dificultades cognitivas en la muestra NF1 que no se agravan con la presencia comórbida de TDAH.	248
Tabla 44. Dificultades cognitivas en los sujetos de la muestra NF1 que están presentes sólo cuando éstos padecen TDAH comórbido.	250

ANEXO A

Tabla A-1. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo NF1.	263
Tabla A-2. Distribución por Sexo: Grupo NF1.	263
Tabla A-3. Tabla de contingencia Sexo * Grupos del Nivel 1.	263
Tabla A-4. Tabla de contingencia Sexo * Grupos de Edad.	264
Tabla A-5. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo NF1 Sin TDAH.	265
Tabla A-6. Distribución por Sexo: Grupo NF1 Sin TDAH.	265
Tabla A-7. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo NF1 Con TDAH.	266
Tabla A-8. Distribución por Sexo: Grupo NF1 Con TDAH.	266
Tabla A-9. Tabla de contingencia Sexo * Grupos del Nivel 2.	266
Tabla A-10. Tabla de contingencia Sexo * Grupos de Edad.	267
Tabla A-11. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo NF1 Inatento.	268
Tabla A-12. Distribución por Sexo: Grupo NF1 Inatento.	268
Tabla A-13. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo NF1 Combinado.	269
Tabla A-14. Distribución por Sexo: Grupo NF1 Combinado.	269
Tabla A-15. Tabla de contingencia Sexo * Grupos del Nivel 3.	269
Tabla A-16. Frecuencia para Número de Criterios para la NF1.	270
Tabla A-17. Frecuencia para Número de MCCLs.	271
Tabla A-18. Frecuencia de Neurofibromas (discretos).	271
Tabla A-19. Frecuencia de Neurofibromas Plexiformes.	272

Tabla A-20. Frecuencia de Gliomas Ópticos según tipos.	272
Tabla A-21. Frecuencia de Nódulos de Lisch según tipos.	273
Tabla A-22. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo Control Sin TDAH.	273
Tabla A-23. Distribución por Sexo: Grupo Control Sin TDAH.	273
Tabla A-24. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo Control Con TDAH.	273
Tabla A-25. Distribución por Sexo: Grupo Control Con TDAH.	274

ANEXO B

Tabla B-1. Estadísticos descriptivos: grupo NF1.	275
Tabla B-2. Estadísticos descriptivos: grupo NF1 Sin TDAH.	277
Tabla B-3. Estadísticos descriptivos: grupo NF1 Con TDAH.	279
Tabla B-4. Estadísticos descriptivos: grupo NF1 Inatento.	281
Tabla B-5. Estadísticos descriptivos: grupo NF1 Combinado.	283
Tabla B-6. Estadísticos descriptivos: grupo Control Sin TDAH.	285
Tabla B-7. Estadísticos descriptivos: grupo Control Con TDAH.	287
Tabla B-8. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo NF1 a la distribución normal.	289
Tabla B-9. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo NF1 Sin TDAH a la distribución normal.	293
Tabla B-10. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo NF1 Con TDAH a la distribución normal.	295
Tabla B-11. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables	

cognitivas del grupo NF1 Inatento a la distribución normal.	297
---	-----

Tabla B-12. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo NF1 Combinado a la distribución normal.	299
---	-----

Tabla B-13. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo Control Sin TDAH a la distribución normal.	301
--	-----

Tabla B-14. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo Control Con TDAH a la distribución normal.	303
--	-----

ANEXO C

Tabla C-1. Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas en los grupos NF1 y los grupos Control.	307
---	-----

Tabla C-2. Grupo NF1: Prueba t de Student para $z=0$.	312
---	-----

Tabla C-3. Grupo NF1: Prueba t de Student para $z=-1$.	314
--	-----

Tabla C-4. Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre el grupo NF1 y los grupos Control.	316
---	-----

Tabla C-5. Comparación entre los grupos Control Sin TDAH y NF1. Prueba de Mann-Whitney.	318
--	-----

Tabla C-6. Comparación entre los grupos Control Sin TDAH y Control Con TDAH. Prueba de Mann-Whitney.	319
---	-----

Tabla C-7. Comparación entre los grupos NF1 y Control Con TDAH. Prueba de Mann-Whitney.	320
--	-----

ANEXO D

Tabla D-1. Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas en los grupos NF1 Sin	
---	--

TDAH, NF1 Con TDAH y los grupos Control.	321
Tabla D-2. Intervalos de confianza para la media: Grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH.	328
Tabla D-3. Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre el grupo NF1 Sin TDAH, NF1 Con TDAH y los grupos Control.	332
Tabla D-4. Comparación entre los grupos Control Sin TDAH y NF1 Sin TDAH. Prueba de Mann-Whitney.	334
Tabla D-5. Comparación entre los grupos Control Sin TDAH y NF1 Con TDAH. Prueba de Mann-Whitney.	335
Tabla D-6. Comparación entre los grupos Control Sin TDAH y Control Con TDAH. Prueba de Mann-Whitney.	336
Tabla D-7. Comparación entre los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH. Prueba de Mann-Whitney.	337
Tabla D-8. Comparación entre los grupos NF1 Sin TDAH y Control Con TDAH. Prueba de Mann-Whitney.	338
Tabla D-9. Comparación entre los grupos NF1 Con TDAH y Control Con TDAH. Prueba de Mann-Whitney.	339

ANEXO E

Tabla E-1. Estadísticos descriptivos de los grupos NF1 Inatento, NF1 Combinado y Control Sin TDAH.	341
Tabla E-2. Intervalos de confianza para la media: Grupos NF1 Inatento y NF1 Combinado.	347
Tabla E-3. Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre los grupos NF1 Inatento, NF1 Combinado y Control Sin TDAH.	351

Tabla E-4. Comparación entre los grupos NF1 Inatento y NF1 Combinado. Prueba de Mann-Whitney. 352

Tabla E-5. Comparación entre los grupos NF1 Inatento y Control Sin TDAH. Prueba de Mann-Whitney. 354

Tabla E-6. Comparación entre los grupos NF1 Combinado y Control Sin TDAH. Prueba de Mann-Whitney. 355

ANEXO G

Tabla G-1. Número de RMN. 371

Tabla G-2. Presencia de T2H. 371

Tabla G-3. Número de T2H. 371

Tabla G-4. Frecuencia del número de T2H. 372

Tabla G-5. T2H en Corteza. 372

Tabla G-6. T2H en Hipocampo. 373

Tabla G-7. T2H en Tálamo-Estriado. 373

Tabla G-8. T2H en Tronco Encefálico. 373

Tabla G-9. Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas de los sujetos NF1 que Sí presentan T2H y de los que No presentan T2H. 374

Tabla G-10. Comparación entre los sujetos NF1 que Sí presentan T2H y los que No presentan T2H. Prueba de Mann-Whitney. 377

Tabla G-11. Correlación entre el número de T2H y la puntuación en las variables cognitivas de los sujetos NF1. 379

Tabla G-12. Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas de los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en CORTEZA CEREBRAL (UBOs T), en otras

regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs). 384

Tabla G-13. Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en CORTEZA CEREBRAL (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs). 389

Tabla G-14. Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas de los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en el HIPOCAMPO (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs). 391

Tabla G-15. Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en el HIPOCAMPO (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs). 396

Tabla G-16. Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas de los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en el TÁLAMO-ESTRIADO (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs). 398

Tabla G-17. Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en el TÁLAMO-ESTRIADO (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs). 403

Tabla G-18. Comparación entre los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en el TÁLAMO-ESTRIADO (UBOs T) y los que no presentan T2H (No UBOs). Prueba de Mann-Whitney. 405

Tabla G-19. Comparación entre los sujetos NF1 que presentan T2H en otras regiones del encéfalo distintas del TÁLAMO-ESTRIADO (UBOs Otro) y los que no presentan T2H (No UBOs). Prueba de Mann-Whitney. 405

Tabla G-20. Comparación entre los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en el TÁLAMO-ESTRIADO (UBOs T) y los que presentan T2H en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro). Prueba de Mann-Whitney. 405

Tabla G-21. Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas de los sujetos NF1 que presentan T2H en el TRONCO ENCEFÁLICO (UBOs T), en otras regiones del encéfalo

(UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs). 406

Tabla G-22. Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre los sujetos NF1 que presentan T2H en el TRONCO ENCEFÁLICO (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs). 411

Tabla G-23. Contingencia T2H*TDAH. 413

Tabla G-24. Estudio de la posible asociación entre presentar T2H y padecer TDAH en pacientes con NF1. 413

Tabla G-25. Estadísticos descriptivos de la variable NÚMERO DE T2H para los sujetos NF1 según padezcan TDAH o no. 414

Tabla G-26. Comparación entre los sujetos NF1 Con TDAH y NF1 Sin TDAH respecto a la variable dependiente NÚMERO DE T2H. Prueba de Mann-Whitney. 414

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Friedrich D. von Recklinghausen (1833-1810).	42
Figura 2. “Homuncio” en <i>Monstrorum Historia</i> (Aldrovandi, 1642).	44
Figura 3. Descripción de "Homuncio" en <i>Monstrorum Historia</i> (Aldrovandi, 1642).	45
Figura 4. La “Chica de Buffon” en <i>Histoire Naturelle</i> (Livorno, 1830).	46
Figura 5. El “hombre verruga” (Tilesius von Tilenau, 1793).	47
Figura 6. Cariotipo humano.	50
Figura 7. Gen NF1.	51
Figura 8. Proteína Neurofibromina.	54
Figura 9. Proteína GAP.	54
Figura 10. Función anti-oncogénica de la Neurofibromina.	55
Figura 11. Expresión de la neurofibromina durante el desarrollo.	56
Figura 12. Niño de 7 años con microdelección tipo 1 del gen NF1.	60
Figura 13. Principales manifestaciones clínicas en la NF1.	64
Figura 14. MCCL.	68
Figura 15. Pecas axilares.	69
Figura 16. Neurofibromas cutáneos discretos.	70
Figura 17. Neurofibromas subcutáneos discretos.	71

Figura 18. Neurofibroma plexiforme difuso con hiperpigmentación de la piel suprayacente.	73
Figura 19. Nódulos de Lisch.	74
Figura 20. Glioma óptico.	76
Figura 21. Displasia del ala del esfenoides. TC postcontraste.	77
Figura 22. Pseudoartrosis de Tibia y Peroné en un varón de 5 años con NF1.	78
Figura 23. UBOS en Globos Pálidos bilaterales y Sustancia Blanca Cerebelar.	107
Figura 24. Neuroplasticidad dependiente-de-actividad.	108
Figura 25. Principio de Hebb.	109
Figura 26. Receptor NMDA.	110
Figura 27. Acción conjunta de los receptores AMPA y NMDA.	111
Figura 28. Cascadas de señalización bioquímica para el aprendizaje y la memoria.	112
Figura 29. Perfiles Cognitivos de los grupos NF1 y Controles.	172
Figura 30. Perfil Cognitivo del grupo NF1 en relación a $z=0$ y $z=-1$.	174
Figura 31. Perfiles Cognitivos de los grupos NF1 Sin TDAH, NF1 Con TDAH y los grupos Control.	177
Figura 32. Perfiles Cognitivos de los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH en relación a $z=0$ y $z=-1$.	179
Figura 33. Perfiles Cognitivos de los grupos NF1 Inatento, NF1 Combinado y Control Sin TDAH.	182
Figura 34. Perfiles Cognitivos de los Grupos NF1 Inatento, NF1 Combinado y NF1 Sin TDAH.	184

Figura 35. Diferencias significativas: CIT.	201
Figura 36. Diferencias significativas: MT.	202
Figura 37. Diferencias significativas: Rapidez y precisión con la mano dominante.	203
Figura 38. Diferencias significativas: Coordinación Visomotora.	204
Figura 39. Diferencias significativas: Atención Visual.	205
Figura 40. Diferencias significativas: Cierre Gestáltico.	206
Figura 41. Diferencias significativas: Orientación de Líneas.	207
Figura 42. Diferencias significativas: Praxias Visoconstructivas.	208
Figura 43. Diferencias significativas: Razonamiento Abstracto No Verbal.	209
Figura 44. Diferencias significativas: Vocabulario Receptivo.	210
Figura 45. Diferencias significativas: Aprendizaje Serial Verbal.	211
Figura 46. Diferencias significativas: Recuerdo Verbal Demorado.	212
Figura 47. Diferencias significativas: Aprendizaje Serial Visual.	213
Figura 48. Diferencias significativas: Recuerdo Visual Demorado.	214
Figura 49. Diferencias significativas: Atención Sostenida.	215
Figura 50. Diferencias significativas: Atención Dividida.	216
Figura 51. Diferencias significativas: Secuenciación Motora.	217
Figura 52. Diferencias significativas: Planificación.	218
Figura 53. Diferencias significativas: Fluidez No Verbal.	219
Figura 54. Diferencias significativas: Lectura-Decodificación.	220

Figura 55. Diferencias significativas: Lectura-Comprensión.	221
Figura 56. Diferencias significativas: Aritmética-Problemas.	222
Figura 57. Dificultades cognitivas en la muestra NF1 que se agravan con la presencia comórbida de TDAH: esquema de las condiciones 1-5 según la simbología empleada en las figuras del apartado 3.6 y la Tabla 37.	245
Figura 58. Dificultades cognitivas en la muestra NF1 que no se agravan con la presencia comórbida de TDAH: esquema de las condiciones 1-5 según la simbología empleada en las figuras del apartado 3.6 y la Tabla 37.	247
Figura 59. Dificultades cognitivas en los sujetos de la muestra NF1 que están presentes sólo cuando éstos padecen TDAH comórbido: esquema de las condiciones 1-5 según la simbología empleada en las figuras del apartado 3.6 y la Tabla 37.	249

ANEXO A

Figura A-1. Número de sujetos por Grupos del Nivel 1 según Sexo.	264
Figura A-2. Número de sujetos por Grupos de Edad en NF1.	265
Figura A-3. Número de sujetos por Grupos del Nivel 2 según Sexo.	267
Figura A-4. Número de sujetos por Grupos de Edad y Grupos del Nivel 2 según Sexo.	268
Figura A-5. Número de sujetos por Grupos del Nivel 3 según sexo.	270

ANEXO B

Figura B-1. Histograma grupo NF1: Recuerdo Verbal Demorado.	291
Figura B-2. Histograma grupo NF1: Recuerdo Visual Demorado.	291
Figura B-3. Histograma grupo NF1: Secuenciación Motora.	292
Figura B-4. Histograma grupo NF1: CIT.	292

Figura B-5. Diagrama de caja y bigotes (box-plot) grupo NF1: CIT.	293
--	-----

Figura B-6. Histograma grupo Control Sin TDAH: Recuerdo Visual Demorado.	303
---	-----

ANEXO C

Figura C-1. Diagrama de caja y bigotes para el CIT del grupo NF1 y los grupos Control.	312
---	-----

ANEXO D

Figura D-1. Diagrama de caja y bigotes para el CIT de los grupos NF1 Sin TDAH, NF1 Con TDAH y los grupos Control.	328
--	-----

ANEXO E

Figura E-1. Diagrama de caja y bigotes para el CIT de los Grupos NF1 Inatento, NF1 Combinado y Control Sin TDAH.	346
---	-----

ANEXO F

Figura F-1. Histograma Grupo NF1: Orientación de líneas.	357
---	-----

Figura F-2. Histograma Grupo NF1: Praxias visoconstructivas.	358
---	-----

Figura F-3. Histograma Grupo NF1: Flexibilidad.	358
--	-----

Figura F-4. Histograma Grupo NF1: Planificación.	359
---	-----

Figura F-5. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Razonamiento perceptivo.	359
--	-----

Figura F-6. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Razonamiento perceptivo.	360
--	-----

Figura F-7. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Motricidad dominante.	360
---	-----

Figura F-8. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Motricidad dominante.	361
---	-----

Figura F-9. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Procesamiento auditivo verbal.	361
--	-----

Figura F-10. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Procesamiento auditivo verbal.	362
Figura F-11. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Orientación de líneas.	362
Figura F-12. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Orientación de líneas.	363
Figura F-13. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Praxias visoconstructivas.	363
Figura F-14. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Praxias visoconstructivas.	364
Figura F-15. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Razonamiento abstracto no verbal.	364
Figura F-16. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Razonamiento abstracto no verbal.	365
Figura F-17. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Atención sostenida.	365
Figura F-18. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Atención sostenida.	366
Figura F-19. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Fluidez no verbal.	366
Figura F-20. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Fluidez no verbal.	367
Figura F-21. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Flexibilidad.	367
Figura F-22. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Flexibilidad.	368
Figura F-23. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Planificación.	368
Figura F-24. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Planificación.	369

1. INTRODUCCIÓN

La Neurofibromatosis tipo I (NF1) es una enfermedad neurocutánea, monogénica, multisistémica (pleiotrópica), que presenta un patrón de herencia autosómico dominante con alta penetrancia (98%) [1], aunque muchos casos son esporádicos, expresividad variable y curso progresivo. Se caracteriza por el crecimiento anormal de los tejidos derivados de la cresta neural embrionaria [2]. Afecta principalmente a la piel, los tejidos blandos, el sistema nervioso y los huesos, y ocasiona la proliferación de múltiples tumores. Las manifestaciones externas más típicas son la presencia de múltiples manchas color café con leche (MCCLs) y neurofibromas (tumores benignos que se desarrollan en las vainas de mielina de los nervios periféricos).

1.1. LAS NEUROFIBROMATOSIS.

Los *síndromes neurocutáneos* son un grupo heterogéneo de más de treinta entidades nosológicas genéticamente determinadas que se caracterizan por la afectación de las estructuras derivadas del *ectodermo embrionario*, fundamentalmente la piel y el sistema nervioso, si bien, son mucho más pleiotrópicos de lo que sugiere su nombre pudiendo también estar comprometidos otros sistemas del organismo [3].

Utilizada algunas veces como sinónimo de síndrome neurocutáneo, la denominación *facomatosis* [del griego *phak(o)* (φακός) 'lenteja'], aunque actualmente está en desuso, ha sido aplicada específicamente a aquellas enfermedades neurocutáneas caracterizadas por una excesiva proliferación celular, en las cuales es frecuente el desarrollo de hamartomas o tumores. En esta categoría se encuentran entidades como la *neurofibromatosis*, la *esclerosis tuberosa*, la *enfermedad de von Hippel-Lindau* y el *síndrome del carcinoma nevoide de células basales (síndrome de Gorlin-Goltz)* [1].

El término *neurofibromatosis* (NF) hace referencia a un conjunto heterogéneo de trastornos neurocutáneos, los más frecuentes de los de afectación melánica de la piel [4], caracterizados por una alteración en el crecimiento de los tejidos derivados de la cresta neural embrionaria, con afectación principal en la piel, tejidos blandos, sistema nervioso y

huesos, [5] ocasionando la proliferación de múltiples tumores [6]. La mayoría de los tumores son benignos, aunque en ocasiones pueden convertirse en malignos. No existe acuerdo respecto a cuantas entidades engloba. Por ejemplo, Riccardi [7, 8] ha propuesto ocho tipos diferenciados (Tabla 1), si bien la delimitación entre algunas de estas formas resulta controvertida [1].

Tabla 1. Clasificación de Riccardi *

Tipo 1 (de von Recklinghausen).

Autosómica dominante. Manchas color café con leche (MCCLs). Nódulos de Lisch. Múltiples neurofibromas."

Tipo 2 (acústica).

Autosómica dominante. Pocas MCCLs. Ausencia de nódulos de Lisch. 90% de neurinomas acústicos bilaterales."

Tipo 3 (mixta).

Tumores del Sistema nervioso central y periférico. MCCLs y neurofibromas. "

Tipo 4 (variante).

MCCLs y neurofibromas difusos, sin deformidades."

Tipo 5 (segmentaria).

Limitación a MCCLs y/o neurofibromas en un segmento unilateral. Surge por una mutación somática poscigótica y generalmente no es heredable."

Tipo 6 (manchas café con leche).

No tiene neurofibromas, sólo MCCLs. Debe darse en dos generaciones para poder ser diagnosticada."

Tipo 7 (de inicio tardío).

No cursa con neurofibromas hasta que los enfermos alcanzan la segunda década de vida."

Tipo 8 (no especificada).

Neurofibromatosis definida, mas no característica de ninguna otra categoría.

* Modificado de [7, 8].

Desde finales de la década de los 80 existe consenso respecto a la existencia de dos tipos principales, que son considerados enfermedades genéticas distintas, ambas de transmisión autosómica dominante [9, 10], pero con características clínicas y patológicas diferenciales:

A. Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), también conocida como *enfermedad de von Recklinghausen* (Figura 1) o *neurofibromatosis periférica*. Constituye el 85% del total de casos de neurofibromatosis [1]. Recibe el nombre de periférica debido al predominio en esta enfermedad de la afectación del Sistema Nervioso Periférico (SNP) aunque, al ser una enfermedad multisistémica, es frecuente que muchos otros sistemas, incluido el Sistema Nervioso Central (SNC), se encuentren comprometidos. Las manifestaciones más típicas son la presencia de múltiples manchas color café con leche (MCCLs) y neurofibromas (tumores benignos que se desarrollan en las vainas de mielina de los nervios periféricos). El gen de la NF1 se encuentra en la región pericéntrica del brazo largo del cromosoma 17 [11].

B. Neurofibromatosis tipo 2 (NF2), también llamada *neurofibromatosis central* porque se caracteriza por la presencia de tumores intracraneales e intraespinales y, en menor grado, de la piel [12]. El signo fundamental de la NF2, presente en el 90% de los casos, es la existencia de neurinomas acústicos bilaterales [13]. Estos tumores se desarrollan habitualmente al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta, siendo la pérdida de audición su primer síntoma. Las manifestaciones cutáneas son poco frecuentes y la mayoría de los pacientes tienen pocas o ninguna MCCL [1]. El gen de la NF2 se localiza en la región central del brazo largo del cromosoma 22 [14].

Se ha propuesto un tercer tipo de neurofibromatosis [15] denominada **Schwannomatosis**, que era considerada un subtipo de la NF2, ya que sus características tumorales y clínicas se solapan con las de la NF2. En la actualidad se ha comprobado la existencia de un lugar cromosómico separado para dicha condición [16]. El rasgo central de la Schwannomatosis es el desarrollo de múltiples schwannomas (tumores benignos en las vainas de los nervios) en cualquier lugar del cuerpo a excepción del nervio vestibulococlear (auditivo), lo que la distingue de la NF2 [17]. Esta enfermedad está siendo ampliamente estudiada en la actualidad.

Sólo se ha descrito un caso de un paciente que padecía ambas neurofibromatosis (NF1 y NF2), heredadas por separado de cada progenitor [18].

Figura 1. Friedrich D. von Recklinghausen
(1833-1810)



Los criterios diagnósticos para la NF1 y la NF2 fueron adoptados de mutuo acuerdo por los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health: NIH) en la conferencia de 1987. Estos se publicaron en 1988 [10], y fueron ratificados en 1997 por el grupo de trabajo de la Fundación Nacional sobre la Neurofibromatosis (National Neurofibromatosis Foundation: NNFF) [19] (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos para la NF1 y la NF2 *

Neurofibromatosis tipo 1.

Presencia de dos o más de los siguientes criterios:

-
1. Seis o más manchas color café con leche de al menos un diámetro de 5 mm en sujetos prepúberes, o 15 mm en individuos postpuberales.
 2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o al menos un neurofibroma plexiforme.
 3. Pecas axilares o inguinales.
 4. Glioma óptico.
 5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas benignos de iris).
 6. Lesión ósea característica como displasia de esfenoides o adelgazamiento de la cortical de hueso largo con o sin pseudoartrosis.
 7. Un familiar de primer grado con NF1.
-

Neurofibromatosis tipo 2.

Presencia de al menos uno de los siguientes criterios:

-
1. Neurinoma acústico bilateral.
 2. Un familiar de primer grado con NF2 y además una de las dos condiciones:
 - 2.1. Neurinoma acústico unilateral.
 - 2.2. Al menos dos de los siguientes: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma, opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil.
-

* Modificado de National Institutes of Health Consensus Development Conference (1988).

1.2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA.

Una de las primeras descripciones de la NF1 se debe al médico y naturista boloñés Ulise Aldrovandi (1522-1605) quien describe en su obra póstuma *Monstrorum Historia* [20] el caso de un paciente de origen indio, “Homuncio”, que presentaba baja estatura, y largas y flácidas masas de carne de menos de dos pulgadas (50 mm) de espesor colgando de la parte izquierda de su cabeza y tronco [21] (Figura 2 y 3). Numerosas ilustraciones de los siglos XVII y XVIII muestran personas con tumores cutáneos y posible diagnóstico de NF1 [22, 23].

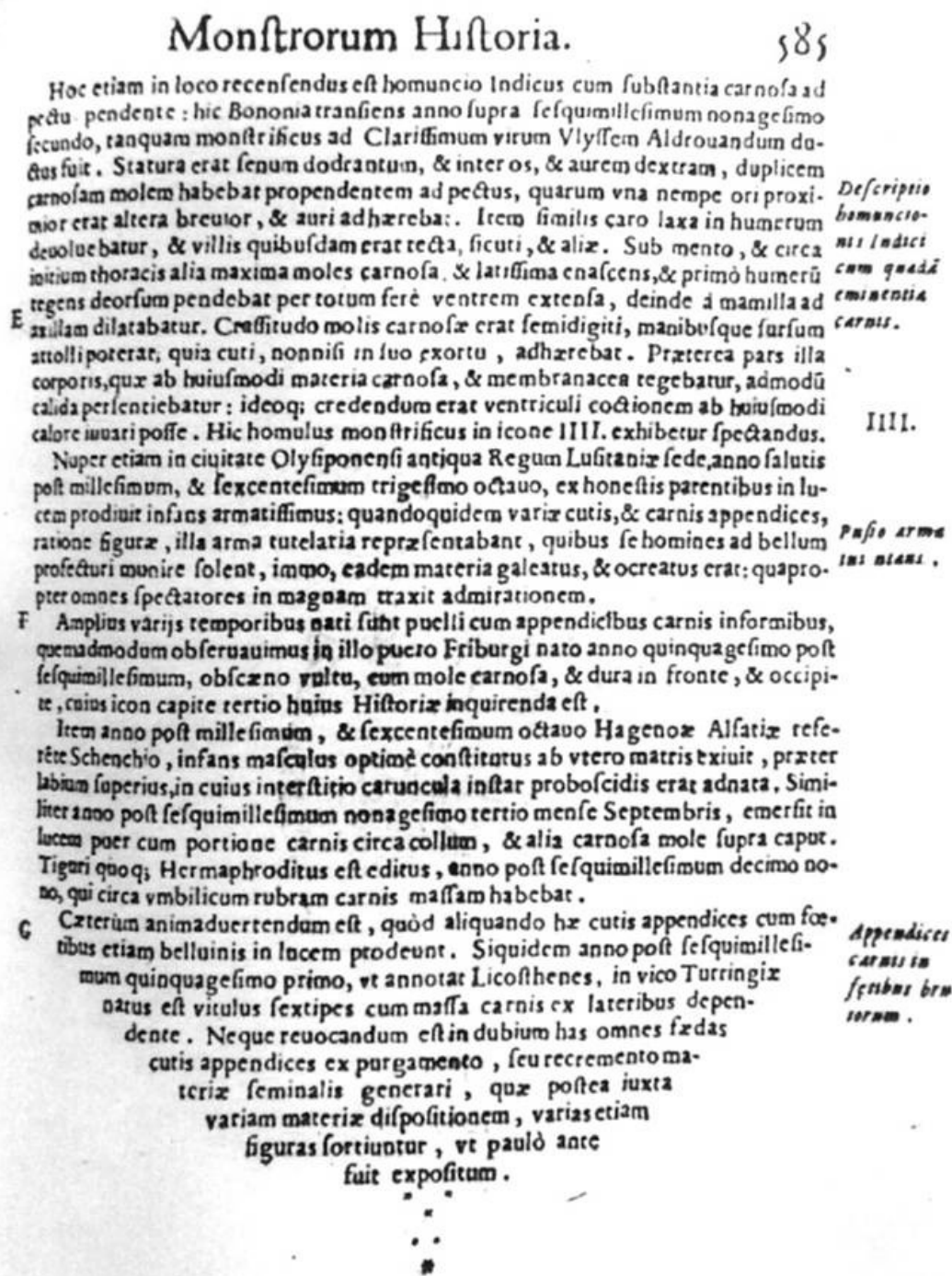
Figura 2. “Homuncio” en *Monstrorum Historia* (Aldrovandi, 1642).

© S Karger AG and University Library of Bologna.



Figura 3. Descripción de "Homuncio" en *Monstrorum Historia* (Aldrovandi, 1642).

© S Karger AG and University Library of Bologna.



La “Chica de Buffon” (1749) (Figura 4) muestra una mujer pequeña con múltiples anomalías cutáneas, incluidas áreas de hiperpigmentación en forma de hoja en las extremidades y el tronco, que podrían ser MCCLs, una lesión grande y abultada con apariencia de “piel de cerdo” alrededor del tronco, así como lesiones en forma de “chaleco salvavidas” compatibles con un neurofibroma plexiforme difuso [24].

Una de las más completas y tempranas descripciones de la NF1 es la realizada por von Tilesius en 1793 en relación a un paciente llamado Johann Gottfried Rheinhard a quien su profesor, Cristian Friedrich Ludwig, se refirió como el “hombre verruga” (Figura 5). Era descrito como teniendo “incontables excrecencias sobre su piel (neurofibromas), unas pocas manchas de color irregular en sus piernas (MCCLs), y un hombro algo más alto que el otro (escoliosis)” [25].

Figura 4. La “Chica de Buffon” en Histoire Naturelle (Livorno, 1830).

Colección personal de Marco Giovannini, París.

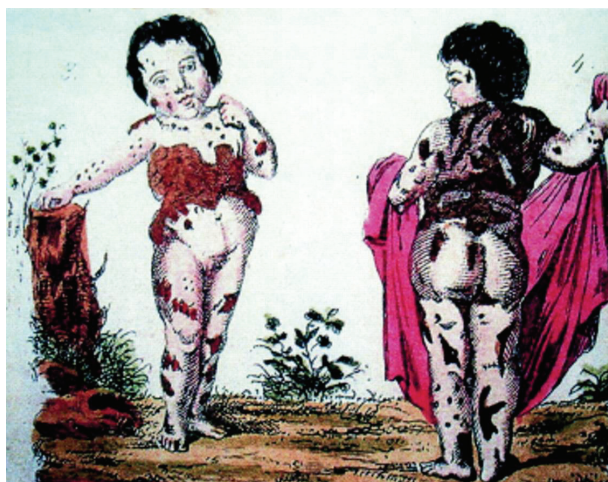
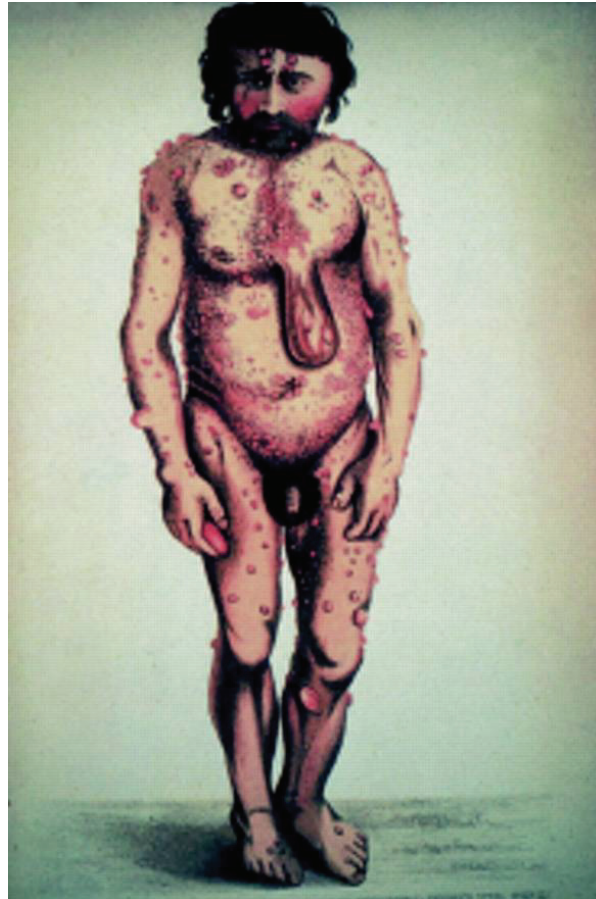


Figura 5. El "hombre verruga"
(Tilesius von Tilenau, 1793).
Colección personal de M. Ruggieri y A. Polizzi.



A mediados del siglo XIX, Virchow describía la enfermedad en varios miembros de una misma familia, así como la patología de los nervios periféricos, diferenciando los tumores del nervio de los de su envoltura [26]. En 1882 Friedrich Daniel von Recklinghausen (Figura 1) publica una monografía en alemán titulada *Acerca de neurofibromas múltiples de la piel y su relación con neuromas múltiples* [27] en la que realiza la primera descripción sistemática de las características clínicas de la enfermedad, identificando correctamente la patología de los tumores cutáneos y subcutáneos y creando el término *neurofibroma*, debido a lo cual ésta sería conocida tiempo después como la enfermedad de von Recklinghausen.

Ya en el siglo XX, se van sucediendo las aportaciones que enriquecen el conocimiento de la enfermedad, apareciendo en la literatura médica muchos casos clínicos, si bien, a veces, sobreestimando las complicaciones de la enfermedad y centrando la atención en los casos más severos. Por ejemplo, Thomson (1900) [28] identifica la naturaleza genética de la enfermedad, demostrando que ésta era familiar en 30 de 77 casos. Un año después, Adrian [29] detalla la frecuencia con que aparecen cambios esqueléticos, tales como el aumento o disminución del tamaño de algunos huesos, así como de escoliosis. Verocay (1910) [30], tras encontrar la existencia de proliferación celular en la envoltura de los nervios, consideró que esta alteración constituía la esencia de la NF. En 1918, Preiser y Davenport [31] propusieron una herencia autosómica dominante. Hosoi en 1931 [32] asocia la NF con la presencia de tumores malignos en las envolturas nerviosas. Seis años después, Lisch [33] relaciona los nódulos hamartomatosos del iris, ya conocidos previamente desde el punto de vista histológico, con la NF. En 1954, Davis [34] relacionó el glioma de las vías ópticas con la enfermedad. Fue en esa década cuando se publicaron los estudios más detallados y extensos sobre la enfermedad [35, 36].

En los años 80 aumentó considerablemente el número de publicaciones sobre la variedad de manifestaciones clínicas y complicaciones de la NF1. En 1981, Riccardi y Mulvihill [37], editan un monográfico completo y moderno sobre el tema. En esta década destacan las aportaciones de Riccardi [7, 38-67] que contribuyeron a enriquecer el conocimiento de la enfermedad y que culminaron con la creación en 1988 de la revista *Neurofibromatosis* [68], la cual dejó de editarse dos años más tarde. Como se expuso anteriormente, en 1988 se publican los criterios diagnósticos diferenciales para la NF1 y la NF2 (Tabla 2), derivados de la Reunión de Consenso de los National Institutes of Health (NIH) de 1987 [10].

En la última década del siglo XX, las aportaciones más relevantes se producen en el campo de la genética molecular. La identificación del gen de la NF1 y de su producto, la *neurofibromina*, fue realizada en 1990 por Wallace [11]. Tres años después, Rouleau et al. [69], identifican el gen de la NF2 y su producto, una proteína llamada *merlina* (también conocida como *schwannomina*). De este modo, hoy sabemos que, aunque la NF1 y la NF2 son enfermedades autosómicas dominantes, ambas son causadas por genes distintos y muestran manifestaciones clínicas claramente diferenciadas. Ambas se caracterizan por

la presencia de tumores neurales, pero en la NF2 los tumores predominantes son schwannomas del octavo par craneal (nervio acústico), meningiomas y schwannomas de los nervios periféricos [70].

1.3. ASPECTOS CLÍNICOS Y COMPLICACIONES DE LA NF1.

1.3.1. GENÉTICA Y VARIABILIDAD FENOTÍPICA EN LA NF1.

La NF1 es una enfermedad monogénica, es decir, causada por la alteración de un único gen. No existe evidencia de heterogeneidad genética. Todos los pacientes con esta enfermedad presentan mutaciones en el mismo gen, el gen de la NF1 [71, 72]. Además, los pacientes son heterocigotos para una mutación en este gen. No sólo no se ha descrito ningún paciente con mutación en los dos alelos, sino que en experimentos de laboratorio los embriones de ratón homocigoto NF1 (-/-) no son viables y mueren antes de nacer [73].

Como se mencionó antes, la identificación del gen de la NF1 y la de su producto, la **neurofibromina**, fue realizada por Wallace en 1990 [11]. Utilizando una combinación de técnicas de mapeo genético y físico se localizó el gen en la región pericéntrica del brazo largo, en concreto en la banda q11.2 del cromosoma 17 (17q11.2) [74-77] (Figura 6 y 7). Se expande a través de 335 kilobases (kb) y está constituido por 60 exones [78]

Figura 6. Cariotipo humano.

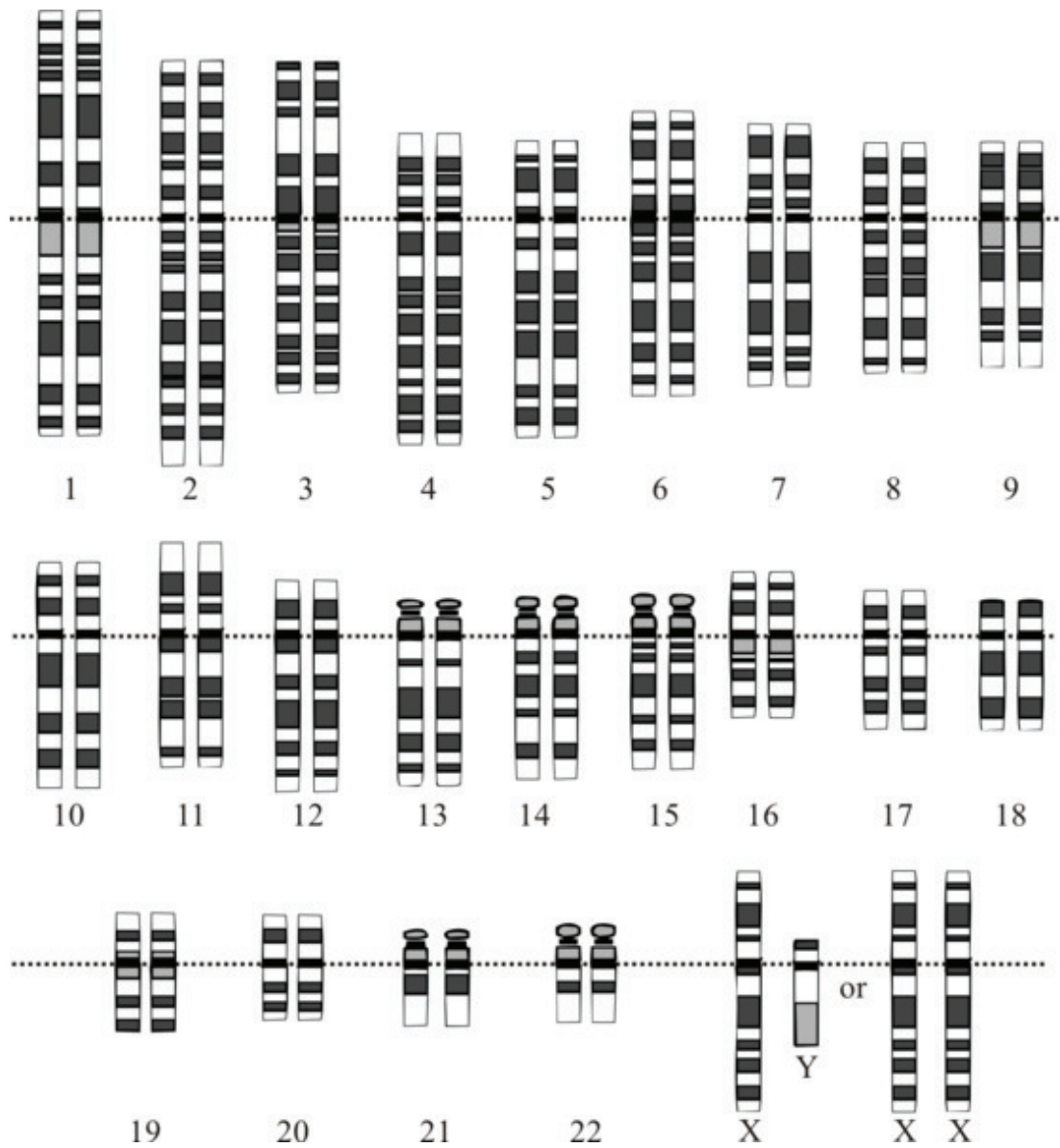
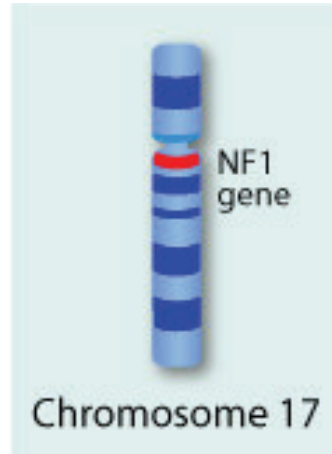


Figura 7. Gen NF1



A pesar de que la NF1 tiene un patrón de herencia autosómica dominante, de modo que la probabilidad de transmitir la enfermedad a la descendencia es del 50%, más de la mitad de los casos son esporádicos (no heredados) debido a **mutaciones de novo**. Teniendo en cuenta esto y considerando la prevalencia de la enfermedad, se puede afirmar que el gen de la NF1 tiene una de las tasas de mutación más altas en humanos, unas 10 veces superior a la media [21, 79-81].

Las *mutaciones de novo* pueden ser:

A. Mutaciones en la línea germinal, que afectan a las células productoras de los gametos, apareciendo, de este modo, gametos con mutaciones. Estas mutaciones se transmiten a la siguiente generación y tienen mayor importancia desde el punto de vista evolutivo.

B. Mutaciones somáticas, que afectan a las células somáticas del individuo, dando lugar a *individuos mosaicos* con dos líneas celulares con distinto genotipo. Las mutaciones que afectan sólo a las células de la línea somática no se transmiten a la siguiente generación. Una vez la célula sufre una mutación, todas las células que derivan de ella por divisiones mitóticas herederán la mutación (herencia celular). Cuanto antes se haya dado

la mutación en el desarrollo del individuo mayor será la proporción de células con distinto genotipo. En el supuesto de que la mutación se hubiera dado después de la primera división del cigoto (en estado de dos células), la mitad de las células del individuo adulto tendrían un genotipo y la otra mitad otro distinto. Cuando la mutación se produce en fases tempranas durante la embriogénesis, antes de que las células hayan empezado a diferenciarse, la mayoría de las células del cuerpo tendrán la mutación y la enfermedad será generalizada e indistinguible de la NF1 sin mosaicismo (NF1 generalizada). Cuando la mutación se produce en fases tardías de la embriogénesis, después de que las células se hayan diferenciado, sólo se tendrán afectadas aquellas partes del cuerpo o tejidos con la mutación NF1 (NF1 localizada) [82-84].

Por lo tanto, en la NF1 se dan casos de **mosaicismo genético** tanto *germinal (gonadal)* [60, 85] como *somático* [86-90]. Un individuo mosáico se caracteriza por tener dos o más tipos de células genéticamente distintas como consecuencia de las mutaciones viables que tienen lugar en células aisladas en la vida prenatal o postnatal. Este hecho puede alterar el patrón de herencia y modificar la expresión de la enfermedad.

A. Mosaicismo somático: es la presencia en un individuo de por lo menos dos líneas celulares somáticas genéticamente distintas causadas por una mutación postzigótica (tras la formación del cigoto). No afecta a las células de la línea germinal y, por lo tanto, no se transmite a la descendencia del individuo portador. Los padres del individuo mosaico somático son ambos normales [91].

B. Mosaicismo germinal o gonadal: se origina como consecuencia de mutaciones en alguna de las 30 divisiones mitóticas de la línea germinal en la mujer o en los cientos de divisiones mitóticas en la línea germinal del hombre. Por lo tanto, la mutación afecta a una parte de los gametos (óvulos o espermatozoides), lo que hace que pueda transmitirse a la descendencia [91].

Las mutaciones pueden ocurrir en cualquier lugar del gen de la NF1 y consisten fundamentalmente en *mutaciones por delección* (pérdida de material genético), *mutaciones por inserción* (de nuevos nucleótidos), *mutaciones por sustitución de una base*, bien sean *mutaciones de cambio de sentido* (missense), que producen el cambio de un aminoácido, o *mutaciones sin sentido* (nonsense), que originan uno de los tres codones de parada de la

traducción genética resultando en la terminación prematura de la misma. Otras mutaciones pueden alterar el procesamiento de los intrones en el RNA primario (*mutaciones splicing*), originando una excisión aberrante de intrones y la producción de un mRNA diferente [70, 92].

A nivel molecular existen 3 tipos de deleciones recurrentes en el gen NF1 [93]:

Delección Tipo 1: es una delección de 1,4 megabases (Mb), y conlleva la delección de 14 genes adicionales. Esta delección raramente es mosaica.

Delección Tipo 2: es una delección de 1,2 Mb, y conlleva la delección de 13 genes adicionales. Esta delección es frecuentemente mosaica.

Delección Tipo 3: es una delección de 1 Mb, y conlleva la delección de 8 genes adicionales.

Sin embargo, existen pacientes que sufren deleciones atípicas únicas de diverso tamaño.

El 80% de las mutaciones de novo se producen en los cromosomas de origen paterno [94, 95], mientras que las deleciones completas o casi completas del gen de la NF1, que representan el 5-10% de las mutaciones, se producen principalmente en el cromosoma de origen materno [86, 96-98]. No se ha demostrado un efecto claro de la edad parental en la incidencia de las mutaciones [48, 99, 100].

El gen NF1 codifica una proteína llamada *neurofibromina*. Ésta contiene un segmento central denominado GRD (GAP related domain), dominio funcional que representa el 13% de esta proteína (Figura 8) y que tiene una elevada similitud de secuencia con el dominio catalítico de la *Proteína Activadora de Guanosina Trifosfatasa (GTPasa) de Ras (GAPs de Ras)* [101, 102].

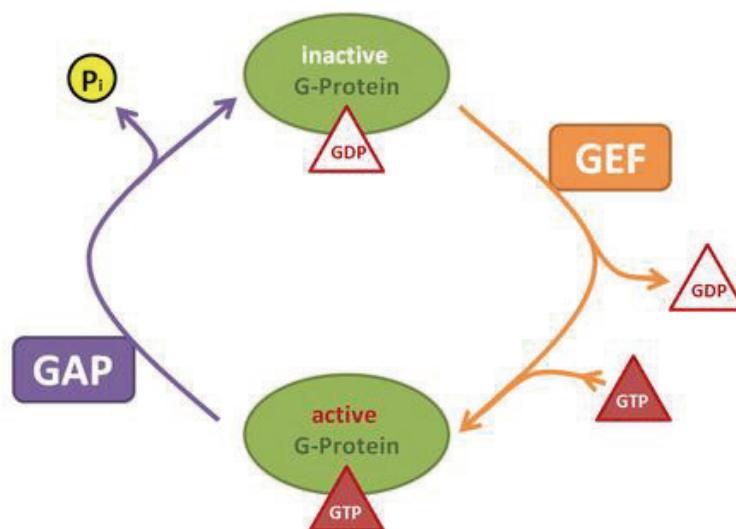
Figura 8. Proteína Neurofibromina.



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Cancer

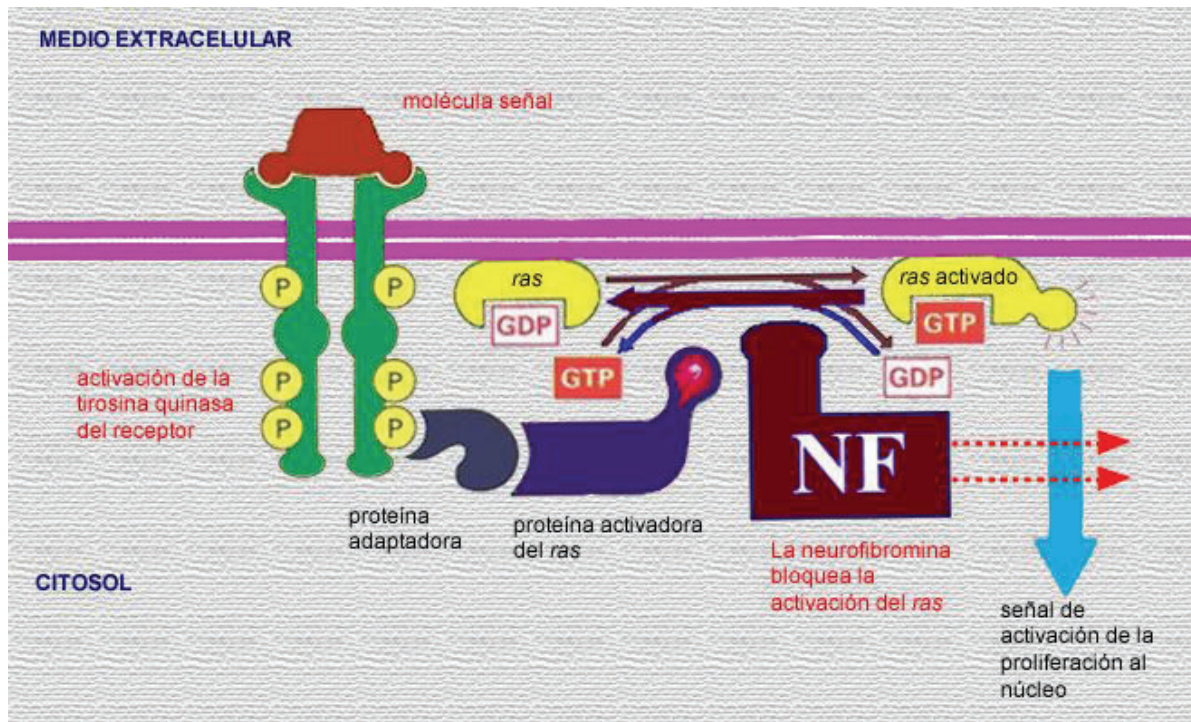
La *Proteína Activadora de GTPasa de Ras* interactúa con las Ras, unas proteínas de señalamiento intracelular que actúan como interruptor molecular, con un estado activo (unido a GTP) y un estado inactivo (unido a GDP), y que tiene un papel importante en la regulación de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular [21, 81] (Figura 9).

Figura 9. Proteína GAP.



La neurofibromina, como Proteína Activadora de GTPasa de Ras (GAP de Ras), inactiva la Ras. La pérdida parcial o total de neurofibromina, debida a la mutación del gen NF1, conlleva elevados niveles de Ras en estado activo (unido a GTP), estimulando la proliferación celular y la generación de tumores [103]. Estos datos sustentan la hipótesis de que el gen de la NF1 es un *gen supresor tumoral*, es decir tiene una función anti-oncogénica [104] (Figura 10).

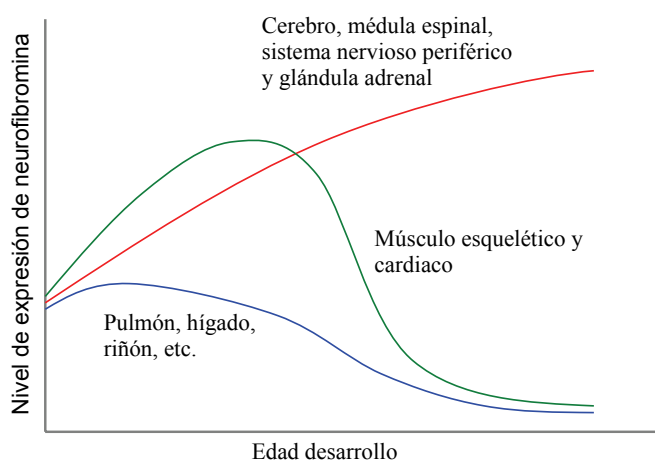
Figura 10. Función anti-oncogénica de la Neurofibromina.



Como se dijo anteriormente, la NF1 es una enfermedad pleiotrópica ya que afecta a gran cantidad de tejidos y sistemas como la piel, el esqueleto y el SNC, entre otros. Una mutación en el gen NF1 produce un efecto fenotípico multisistémico (pleiotropía). Sin embargo, la distribución tisular de la neurofibromina presenta un patrón complejo que no correlaciona totalmente con la enfermedad, ya que se expresa tanto en tejidos afectados

como en tejidos aparentemente no afectados. Además, los niveles de expresión de la neurofibromina en un determinado tejido varían a lo largo del desarrollo [81] (Figura 11).

Figura 11. Expresión de la neurofibromina durante el desarrollo.
Modificado de Sherman et al. (1998) [105].



La NF1 se caracteriza por tener una expresividad muy variable. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden variar en tipo y severidad, entre diferentes pacientes, incluso dentro de una misma familia, así como en un mismo paciente a lo largo del tiempo. Por lo tanto, es imposible predecir el tipo y severidad de las manifestaciones clínicas en la descendencia afectada por la enfermedad de un progenitor con NF1. Por ejemplo, un progenitor con manifestaciones clínicas leves puede tener un hijo que presente un cuadro clínico severo. Del mismo modo, un padre que presente muchas complicaciones puede tener un hijo con manifestaciones clínicas menores.

La alta variabilidad fenotípica que presentan los individuos con NF1 ha dificultado el establecimiento de relaciones entre mutaciones concretas y manifestaciones clínicas determinadas. Según informan Huson et al. [106] y North [107], aproximadamente la mitad de los casos sólo presentan manifestaciones clínicas menores. Las únicas correlaciones genotipo-fenotipo consistentes son las asociadas a deleciones completas del gen de la

NF1 o a mosaicismo somático en la NF1 (NF1 Segmentaria). Otros factores, aparte de los genéticos, tanto de tipo ambiental como estocásticos parecen jugar un papel importante en la determinación de la expresión fenotípica del gen NF1 [102]. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la expresividad variable de la NF1 [81]:

A. Factores genéticos.

A. 1. Genes modificadores.

Algunos autores sugieren la existencia de otros genes, no ligados al gen NF1, que podrían tener un papel modulador en la expresividad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Easton y col. (1993) [108] analizaron la correlaciones entre las características fenotípicas, tanto cuantitativas (nº de MCCLs, nº neurofibromas y circunferencia craneal) como dicotómicas (presencia o ausencia de neurofibromas plexiformes, gliomas ópticos, escoliosis, epilepsia y dificultades de aprendizaje), entre miembros de una misma familia con diferente grado de parentesco, con el fin de comprobar si la variación en la expresión de la NF1 tenía un componente hereditario. Para el número de MCCLs y de neurofibromas observaron que la correlación más alta se producía entre gemelos, disminuyendo cuanto más alejado era el grado de parentesco. También observaron un componente familiar para todas las características binarias, excepto para los neurofibromas plexiformes. Estos resultados son compatibles con la existencia de un modelo poligénico, en el que genes no ligados al gen NF1 serían moduladores de estas características. Además, como en un mismo individuo no se observaron correlaciones entre distintas características clínicas, se propone la existencia de grupos de genes moduladores específicos para cada característica.

A. 2. Mosaicismo genético.

El mosaicismo somático en pacientes con una mutación de novo podría explicar la presencia de un fenotipo leve y/o una presentación tardía de las manifestaciones clínicas de la enfermedad [86, 87, 109].

A. 3. Modificaciones postranscripcionales.

Como se comentó antes, un gran número de mutaciones del gen NF1 (*mutaciones*

splicing) pueden alterar el procesamiento de los intrones en el RNA primario (*splicing* alternativo, *editing*), originando una excisión aberrante de intrones y la producción de un mRNA diferente [70, 92]. Los factores que regulan estos fenómenos pueden influir en las diferencias clínicas inter e intrafamiliares.

A. 4. Expresión alélica desigual.

Hoffmeyer y col. (1994, 1995) [110, 111] observaron en individuos con NF1 respecto a individuos control, una expresión disminuida del mRNA citoplasmático (no nuclear) portador de la mutación NF1 respecto del normal (salvaje, silvestre). En los individuos control los mRNA para ambos alelos estaban igualmente representados. Esta expresión desigual podría ser debida, según los autores, a la inestabilidad del mRNA mutado o al transporte incorrecto de éste del núcleo al citoplasma.

B. Factores ambientales.

Riccardi (1993) [112] ha propuesto que determinados factores ambientales, como el trauma mecánico o cambios hormonales, como los derivados del embarazo o de la ingesta de contraceptivos, influyen en la aparición y crecimiento de neurofibromas. En este sentido, Dugoff y Sujansky (1996) [113] observaron que de 247 pacientes con NF1, el 80% sufrían un incremento del número y tamaño de sus neurofibromas durante la gestación.

C. Factores estocásticos.

Teniendo en cuenta la distribución al azar de las MCCLs y de los neurofibromas, Riccardi (1993) [112] ha propuesto la existencia de factores estocásticos que influirían en la expresividad variable de la NF1. Si la aparición de un neurofibroma (plexiforme o no) dependiera de una segunda mutación somática, su aparición, localización y grado de afectación tisular dependería, al menos en parte, del azar.

Como se comentó anteriormente, en 1982 Riccardi [7], observando la heterogeneidad de las NFs, propone una clasificación con ocho tipos diferentes (Tabla 1). Teniendo en cuenta los principales parámetros clínicos de la enfermedad (aspecto externo general, morfología facial, talla, lesiones cutáneas, otros tipos de lesiones, ubicación generalizada o segmentaria y grado de malignización) y las características de las

mutaciones genéticas, hay autores que identifican y clasifican varios fenotipos clínicos en la NF1 [114]. Los dos fenotipos (subtipos de NF1) más consistentes son [83, 115, 116]:

A. Fenotipo por delección completa del gen NF1: estas delecciones están presentes en aproximadamente el 5-10% de los casos [115]. Corresponde a la delección Tipo 1 estudiada por Pasmant y col. [93]. Se han descrito casos tanto esporádicos [117-119] como familiares [120] y no suele ser mosaica [115]. Está asociada a la expresión de un fenotipo más severo, con aparición temprana de neurofibromas cutaneos, anomalías faciales que dan a los sujetos un aspecto muy tosco y, severas y generalizadas disfunciones cognitivas, así como un aumento del riesgo de malignización tumoral [93, 96-98, 109, 115, 117, 118, 120-126]. En la **Tabla 3** se resumen las principales características clínicas asociadas a la delección completa del gen NF1.

Tabla 3. Características clínicas asociadas a la microdelección tipo 1 del gen NF1 (casos encontrados/casos estudiados).

Dismorfismo facial:

- Hipertelorismo, inclinación hacia abajo de la fisura palpebral, nariz ancha y carnosa, cara de aspecto “tosco” más marcado con la edad (26/29) (**Figura 12**) [123].

Sobrecrecimiento:

- Estatura alta y manos y pies grandes (13/28) [123].

Otros rasgos dismórficos:

- Pectus excavatum (pecho hundido en la región del esternón) (9/29) [123].
- Cuello ancho (producido por la inserción alta de los trapecios) (9/29).
- Exceso de tejido blando en manos y pies (12/24).

Características musculoesqueléticas:

- Hiperflexibilidad articular (21/29) [123].
- Hipotonía muscular (13/29).
- Quistes óseos (8/16).
- Pes cavus (pies cavos) (5/29) [123].

Neurofibromas:

- Neurofibromas cutáneos de aparición temprana y número creciente.
- Mayor frecuencia de todos los tipos de neurofibromas, incluidos los espinales [123].

MPNST (tumor maligno de la vaina del nervio periférico):

- El doble de probabilidad de padecerlos que en la población general NF1 (6/29) [123, 127].
-

Inteligencia y aprendizaje:

- Retraso significativo en el desarrollo cognitivo, con CI<70 (8/21) [123].
- Dificultades del aprendizaje (13/21).
- CI medio 12,5 puntos por debajo de la media del CI de los pacientes con NF1 (CI=76 frente a CI=88,5) [128].

Otras características frecuentes:

- Enfermedad cardíaca congénita [124, 125].
 - Escoliosis [123]. Neurofibromatosis definida, mas no característica de ninguna otra categoría.
-

Figura 12. Niño de 7 años con microdelección tipo 1 del gen NF1



B. NF1 Segmentaria (localizada): este fenotipo se produce debido a una mutación somática (postzigótica) del gen NF1, lo que da lugar a mosaicismo. Las mutaciones somáticas tempranas causan manifestaciones clínicas generalizadas (*mosaicismo generalizado*), clínicamente indistinguibles de las formas no mosaicas. Las mutaciones más tardías conllevan manifestaciones localizadas (NF1 Segmentaria o localizada) restringidas a uno o más segmentos corporales. La distribución de éstas es frecuentemente unilateral pero puede ser también bilateral, tanto si son simétricas como asimétricas. La prevalencia de la NF1 Segmentaria se estima en 1 de cada 36.000-40.000

individuos de la población general. La identificación de los individuos mosaicos es importante porque, aún cuando tengan un fenotipo generalizado, es menos probable que desarrollen formas severas de la enfermedad (sólo un 7%), teniendo un mejor pronóstico. Además tienen menos riesgo de recurrencia en la descendencia que los individuos no mosaicos [84].

Aunque se han propuesto otros subtipos de NF1, estos probablemente corresponden a trastornos distintos que tienen características en común con la NF1 [83]. Se abordarán más adelante.

1.3.2. PREVALENCIA

Aunque a veces es categorizada como una enfermedad rara, la NF1 es asombrosamente común. Es una de las enfermedades monogénicas con afectación del SN más común, con una prevalencia de aproximadamente 1 de cada 3.500 individuos [8, 79, 129]. Los estudios sobre prevalencia en población general oscilan entre 1 de cada 960 (en una población de 374.440 personas) en Israel [130] a 1 de cada 6.711 (en una población de 2.375.304 personas) en Italia [100]. Se estima que existe una población afectada en todo el mundo que oscila entre los 2-3 millones de personas [131].

La NF1 se da con igual frecuencia independientemente del sexo, raza u origen étnico. Se presenta en todas las razas con una frecuencia similar, si bien existen algunos estudios que indican que determinadas complicaciones de la enfermedad son más frecuentes en unas razas o etnias determinadas. Por ejemplo, los tumores carcinoides se desarrollan preferentemente en la raza negra [132], mientras que el glioma de quiasma óptico se produce con menor frecuencia entre población afroamericana que entre población blanca o hispanoamericana [133].

1.3.3. DIAGNÓSTICO

Como se comentó antes, aunque la NF1 fue descrita sistemáticamente por von Recklinghausen como entidad clínica en 1882 [27], no fue hasta 1987 cuando se establecieron unos criterios diagnósticos consensuados por los NIH [10]. Estos criterios diagnósticos (Tabla 2), están indicados tanto para población pediátrica como adulta.

Muchos niños con síntomas sugestivos de la enfermedad no pueden ser diagnosticados por no cumplir todavía los criterios establecidos por los NIH. Algunas características diagnósticas son poco comunes en niños pequeños y no alcanzan su máxima expresión hasta la edad adulta (p. ej. nódulos de Lisch o neurofibromas cutáneos o subcutáneos), sin embargo, otras se incrementan rápidamente durante la infancia (p. ej. las pecas en los pliegues de la piel [134]), lo que hace que el número de criterios diagnósticos se incremente con la edad. Esto, unido a que la penetrancia en la NF1 es casi completa en el adulto [60], hace que prácticamente el 100% de los pacientes con NF1 cumplan los criterios a los 20 años de edad [134, 135]. Aproximadamente el 46% de los niños con NF1 esporádica (NF1 no heredada-mutación de novo) no cumplen los criterios diagnósticos en el primer año de vida, mostrando sólo una de las características clínicas, frecuentemente múltiples MCCs [134]. Sin embargo, muchos niños con un padre afectado (NF1 heredada) pueden ser diagnosticados dentro del primer año de vida debido precisamente a que uno de los criterios es la presencia de NF1 en un familiar de primer grado. A los 8 años de edad, el 97% de los pacientes con NF1 cumplen los criterios.

Aunque hay autores que han propuesto incluir otros criterios, como la presencia de T2Hs (UBOs) encefálicas detectadas mediante RMN, con el fin de intentar mejorar la sensibilidad diagnóstica para niños pequeños, los resultados no apoyan esta inclusión [136].

La evaluación inicial de un paciente con sospecha de padecer NF1 debe centrarse tanto en las características comunes de la enfermedad como en las manifestaciones o complicaciones menos frecuentes aunque potencialmente más serias de ésta [19]. Una visión general de una evaluación diagnóstica inicial se recoge en al Tabla 4.

Tabla 4. Evaluación diagnóstica inicial en la NF1 *

Historia médica centrada en la manifestaciones de la NF1:

- Lesiones en la pigmentación de la piel.
- Tumores cutáneos.
- Dificultades en el aprendizaje.
- Problemas visuales.
- Crisis paroxísticas.
- Dolor de cabeza.
- Escoliosis.
- Anormalidades ortopédicas.
- Hipertensión arterial.
- Revisión de los informes médicos previos.

Exploración física:

- Medición del peso, talla, y perímetro craneal.
- Medición de la presión arterial.
- Exploración de la piel en busca MCCLs, pecas o tumores cutáneos.
- Examen de la espalda para descartar escoliosis.
- Examen neurológico apropiado para la edad del paciente, incluyendo la evaluación de las extremidades, en busca de debilidad muscular, o de los ojos para descartar *proptosis* (desplazamiento del globo ocular hacia adelante) o *estrabismo* (desviación del alineamiento de un ojo en relación al otro).

Examen oftalmológico:

- Examen completo para detectar la presencia de *glioma óptico*.
- Exploración con lámpara de hendidura para detectar *nódulos de Lisch*

Evaluación familiar:

- Historia familiar en busca de signos y síntomas de la NF1.
- Evaluación exhaustiva de cualquier familiar del que se informe o sospeche que padece NF1.
- Evaluación completa de ambos progenitores y de sus hijos con NF1.

Estudios de laboratorio o de imagen:

- Indicados para la evaluación de complicaciones por sospecha de ellas en base a la historia médica, exploración física o examen oftalmológico.
-

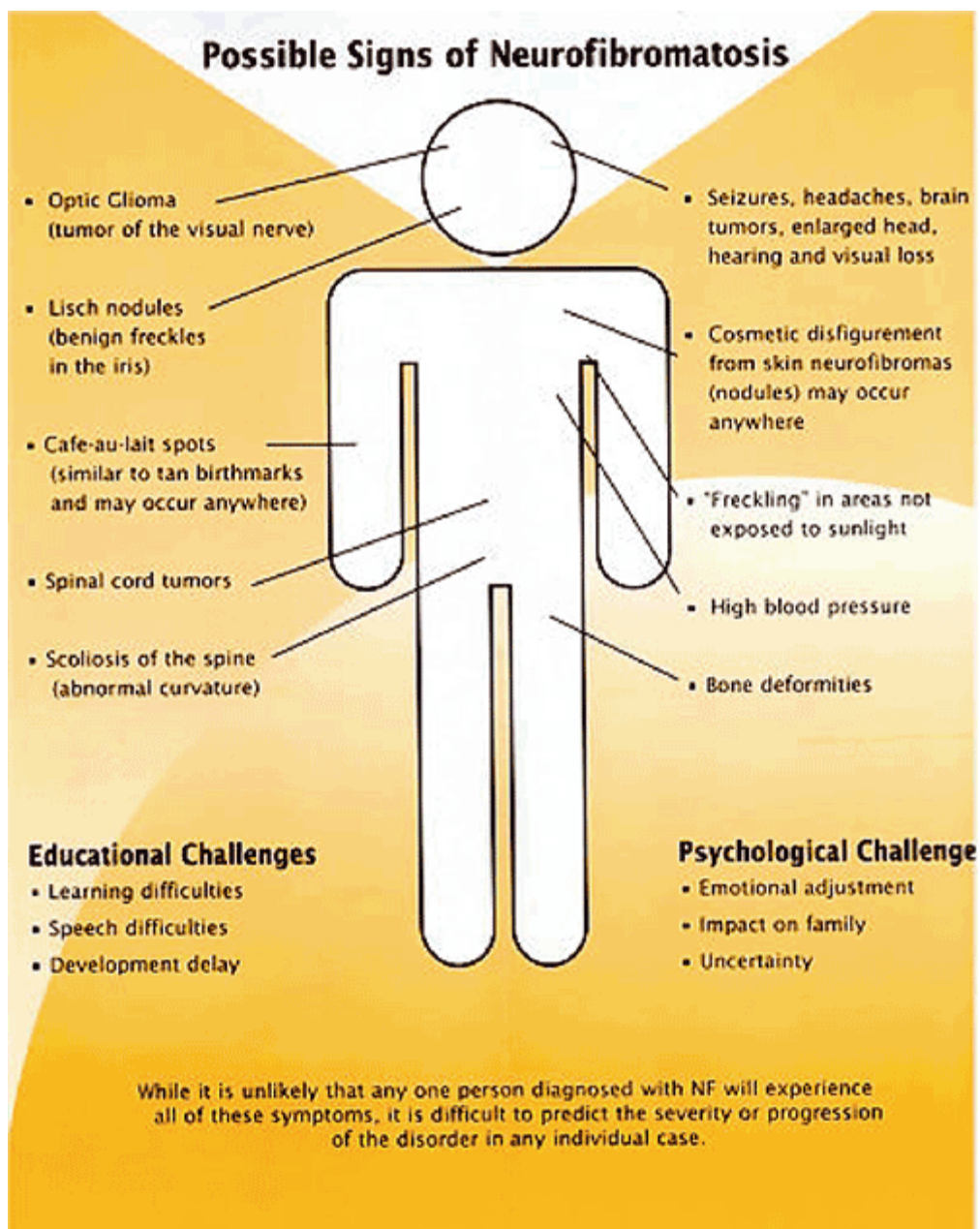
* Adaptado de Friedman, J. (1999) [137].

1.3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NF1.

La frecuencia de aparición de las manifestaciones clínicas y complicaciones de la NF1 han sido revisadas en múltiples estudios [8, 106, 138, 139]. En la **Figura 13** y **Tabla 5** se enuncian las principales complicaciones frecuentemente encontradas en la NF1.

En la **Tabla 6** se sintetizan los resultados de los cuatro mayores estudios sobre prevalencia de las manifestaciones clínicas de la NF1 realizados hasta la fecha.

Figura 13. Principales manifestaciones clínicas en la NF1 *.



* The British Columbia Neurofibromatosis Foundation (BCNF) (www.bcnf.bc.ca).

Tabla 5. Principales complicaciones clínicas en la NF1.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
A. Hidrocefalia.
B. Macrocefalia.
C. Epilepsia.
D. Cefalea.
E. Enfermedad cerebrovascular.
F. Alteraciones cognitivas.
G. Hiperseñales en secuencia T2 de la RMN (T2H) (UBOs).
ORTOPÉDICAS
A. Problemas espinales:
A.1. Escoliosis no distrófica.
A.2. Escoliosis distrófica.
A.3. Otras complicaciones espinales:
- Erosión de la vértebras debido a neurofibromas espinales.
- Festoneado vertebral.
- Cifoescoliosis.
B. Baja estatura.
C. Pectus excavatum.
D. Sobrecrecimiento óseo.
E. Deformidad ósea asociada al crecimiento de neurofibromas plexiformes.
CARDIOVASCULARES
A. Hipertensión arterial.
A.1. Hipertensión esencial.
A.2. Hipertensión secundaria:
- Estenosis de la arteria renal (niños o jóvenes adultos).
- Feocromocitoma (tumor en la médula de la glándula suprarrenal) (adultos).
B. Defectos cardiovasculares congénitos.
B.1. Estenosis de la arteria pulmonar.
B.2. Coartación aórtica.

ENDOCRINAS
A. Pubertad precoz..
B. Pubertad tardía.
GASTROINTESTINALES
A. Tumor del estroma gastrointestinal.
B. Tumores carcinoides gastrointestinales.
C. Neurofibromas gastrointestinales y lesiones displásicas.

Tabla 6. Prevalencia de las manifestaciones clínicas de la NF1 en los cuatro mayores estudios realizados hasta la fecha *.

Características clínicas	Young et al. (2002) [139] (n=495)	Friedman & Birch (1997) [138] (n=1.728)	Riccardi (1992) [8] (n=953)	Huson et al. (1988) [106] (n=135)
>= 6 MCCLs	95%	90%	100%	84%
Pecas en los pliegues de la piel	80%	85%	-	67%
Neurofibromas discretos	50%	54%	-	-
1 neurofibroma plexiforme	27%	24%	40%	32%
>= 2 neurofibromas plexiformes	5%	5%	-	-
Neurofibromas internos	6%	-	-	-
Nódulos de Lisch	94%	59%	4%	96%
Gliomas ópticos asintomáticos	4%	-	-	-
Gliomas ópticos sintomáticos	6%	4%	-	2%
Crisis comiciales	5%	6%	6%	7%
Hidrocefalia	3%	4%	-	-
Enfermedad cardíaca congénita	4%	2%	-	-
Hipertensión	4%	4%	-	-
Anomalías endocrinas	6%	-	-	-
Baja estatura	18%	-	-	34%
Pubertad precoz	5%	4%	-	-
Escoliosis	23%	26%	25%	10%
Pseudoartrosis	3%	2%	1%	4%
Displasia del ala del esfenoides	7%	11%	-	-

Características clínicas	Young et al. (2002) [139] (n=495)	Friedman & Birch (1997) [138] (n=1.728)	Riccardi (1992) [8] (n=953)	Huson et al. (1988) [106] (n=135)
Otras anomalías óseas	11%	-	-	-
Macrocefalia	38%	-	-	45%
Fenotipo Noonan	9%	4%	-	-
Neoplasias totales	5%	5%	-	-
Neoplasias en el SNC	3%	2%	-	-

* Modificado de Payne & North (2011) [21].

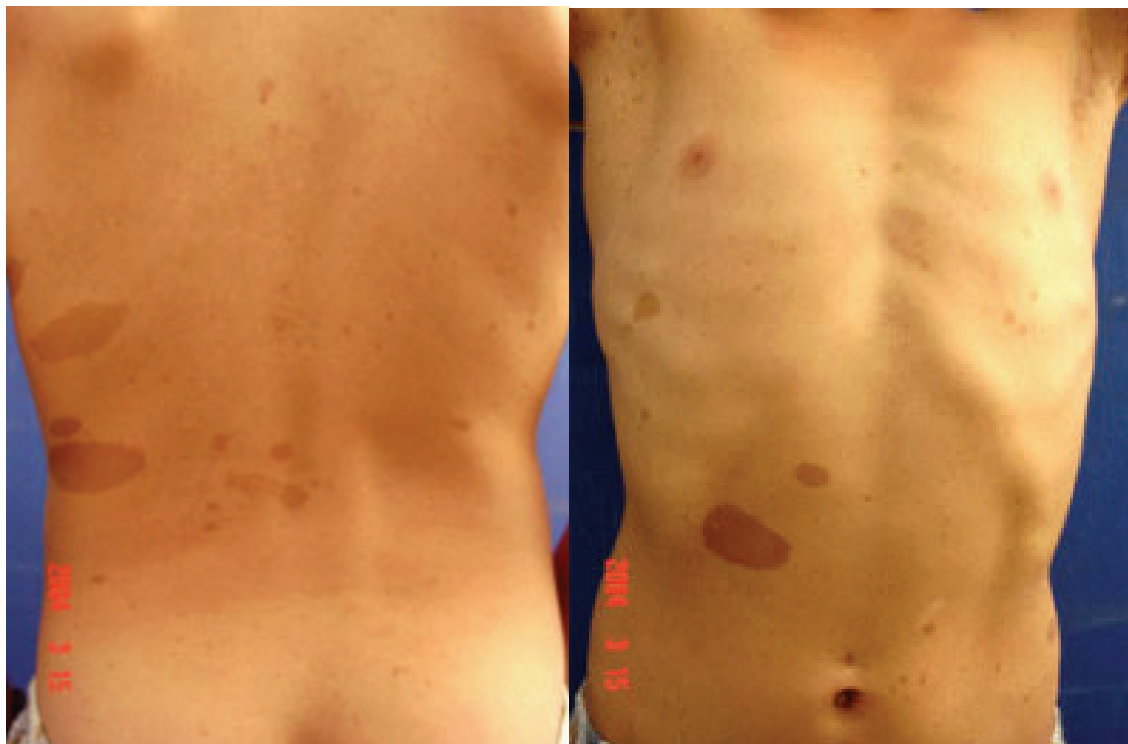
A continuación se exponen aquellos rasgos clínicos que están recogidos en los criterios diagnósticos de los NIH [10].

A. Manchas Color Café con Leche (MCCLs).

Son la característica clínica más frecuente de la NF1. Generalmente consisten en áreas ovoides de piel, y bordes bien definidos, con pigmentación homogéneamente más oscura que la piel que les rodea (Figura 14). Estas manchas se suelen oscurecer cuando son expuestas al sol. Tienden a variar en tamaño y número, estando sus dimensiones en un rango que va desde pocos milímetros hasta ocupar una parte importante del cuerpo [102]. En pacientes adultos tienen frecuentemente un tamaño de 10-30 mm de diámetro [140]. Suelen ser visibles dentro de los 2 primeros años de vida, siendo frecuente su presencia desde el nacimiento [19], lo que hace que este rasgo clínico sea una de las primeras manifestaciones detectadas de la NF1. Si bien en la población general es frecuente la presencia de alguna MCCL [140], el que existan 6 o más es indicativo de una alta probabilidad de padecer NF1.

Las MCCLs no tienen consecuencias médicas, no existiendo, además, correlación entre el número de MCCLs y la severidad de las otras manifestaciones clínicas de la NF1 [141].

Figura 14. MCCL.



B. Pecas en los pliegues de la piel.

Es un rasgo muy prevalente en la NF1. Aproximadamente un 80% de pacientes muestran pecas en pliegues de la piel [142]. Son áreas de pigmentación similar a las MCCLs, pero de un diámetro menor, generalmente entre 3 y 5 mm. Tienen a desarrollarse en regiones que no están expuestas al sol (pliegues de la piel), siendo su localización más frecuente las axilas o ingles (Figura 15), aunque también suelen presentarse en la base del cuello o por debajo del pecho en las mujeres [143]. Se desarrollan típicamente entre los 3 y 5 años de edad [135], lo que las convierte en un rasgo clínico muy útil para el diagnóstico temprano de la NF1 [19].

Figura 15. Pecas axilares.



C. Neurofibromas.

Los neurofibromas son tumores benignos (los tumores más comunes en la NF1) que se desarrollan en las vainas de mielina de los nervios periféricos. Histológicamente, los neurofibromas consisten en una mezcla de muchos tipos de células, algunas procedentes de las vainas de los nervios y otras derivadas de los tejidos que los rodean [144]. Aunque existen varias clasificaciones para los distintos tipos de neurofibromas [145], desde el punto de vista clínico, existen dos clases principales, cada una compuesta por dos subtipos de neurofibromas [144].

C.1. Neurofibromas discretos.

También se los denomina solitarios, aislados o granulares [146]. Son tumores benignos que surgen en una localización concreta del nervio periférico y crecen como una

masa con bordes bien definidos. Generalmente aparecen al final de la infancia o principio de la pubertad y su número crece con la edad. Es infrecuente que se vuelvan malignos [144].

C.1.1. Neurofibromas cutáneos discretos.

Se desarrollan a lo largo de un nervio en las capas superiores de la piel (dermis o epidermis) Consisten en un crecimiento nodular, generalmente aislado, de tejido cutáneo. Suelen medir entre 1 y 2 centímetros y pueden protruir sobre la piel [143, 145]. Tienden a ser blandos y carnosos al tacto, y la piel que los cubre puede tener color carne, rosa o púrpura. Habitualmente son de crecimiento lento y no se malignifican. Pueden volverse lobulados (una lesión simple que se divide en pequeños lóbulos). Aunque pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, es frecuente su localización en en el pecho, abdomen y espalda (Figuras 16). Es frecuente que empiezen a aparecer en la pubertad y que su número se incremente con los años, con picos de desarrollo durante los periodos de cambio hormonal (p. ej. embarazo), estando presentes en casi todos los adultos que padecen NF1. Aunque suelen ser indoloros generan un gran malestar estético para muchos pacientes [139].

Figura 16. Neurofibromas cutáneos discretos.



C.1.2. Neurofibromas subcutáneos discretos.

Se desarrolla a lo largo de un nervio en el tejido subcutáneo. Al tacto, son generalmente firmes y elásticos, y pueden parecer como diminutas gotas debajo de la piel (Figura 17). Pueden ser sensibles y dolorosos ante la presión. Sus dimensiones son variables. Algunos pueden ser tan pequeños que no se perciben a simple vista y sólo son detectables por palpación. Los neurofibromas subcutáneos discretos también se pueden desarrollar en los nervios profundos, generando dolor radicular cuando se los presiona [144].

Figura 17. Neurofibromas subcutáneos discretos.



C.2. Neurofibromas plexiformes.

Son otro tipo de tumor benigno que crece a lo largo de los nervios, desarrollándose a partir de múltiples fascículos nerviosos [143] (Figura 18). Frecuentemente están presentes desde el nacimiento, creciendo durante la infancia y estabilizándose tras ella. Respecto a su prevalencia, se estima que están presentes en al menos en 1 de cada 3-4 pacientes con NF1 [147]. Aunque la mayoría de los neurofibromas plexiformes son benignos,

algunos pueden malignificarse dando lugar a los MPNSTs (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors) [144, 148]. Los MPNSTs son particularmente agresivos y generalmente tienen una pobre respuesta al tratamiento. El riesgo vital de los MPNSTs en la NF1 es de aproximadamente el 8-13% [149].

C.2.1. Neurofibromas plexiformes difusos.

Suponen la mayoría de los neurofibromas plexiformes que se desarrollan en pacientes que padecen NF1. A diferencia de los neurofibromas discretos, que crecen como un definido y pequeño nódulo, el neurofibroma plexiforme es más grande y tiene menos definidos los bordes, extendiéndose más allá de su localización de origen. Sin embargo, en muchos casos la capacidad funcional del nervio no está afectada [19].

Si están localizados cerca de las capas superiores de la piel, y no son muy pequeños, puede sentirse a la palpación como un pequeño racimo de cuerdas o nudos bajo la piel. Sin embargo, si son profundos, podrían ser indetectables a la vista o al tacto, llamando únicamente la atención cuando generan dolor u otros síntomas [102, 146, 150]. El único signo externo de su existencia podría ser el cambio de aspecto de la piel que los recubre, que puede ser marcadamente diferente de la de alrededor. Esta piel puede ser de color oscuro, de textura más gruesa, y cubierta de vello negro, espeso y grueso.

A menudo desarrollan múltiples ramificaciones tumorales que pueden abarcar a otros nervios periféricos o extenderse al tejido adyacente sano. El crecimiento puede ser tan grande que cause hipertrofia de la piel, huesos o de otros tejidos, generando deformidades físicas o incluso comprometiendo funciones vitales como la respiración. Son los neurofibromas que más probablemente generen desfiguramiento estético y el subsecuente estrés psicosocial [150, 151].

A diferencia de los neurofibromas cutáneos, los neurofibromas plexiformes difusos son generalmente congénitos. Tienden a desarrollarse rápido durante la infancia y luego se estabilizan. La razón de esto todavía se desconoce [144].

La localización más frecuente de estos neurofibromas es en la cabeza, cuello y parte superior del pecho, con tumores creciendo a lo largo de los nervios craneales quinto,

noveno y décimo [140].

Figura 18 Neurofibroma plexiforme difuso con hiperpigmentación de la piel suprayacente.
Tomada de la colección personal del Dr. Vicent M. Riccardi.



C.2.2. Neurofibromas plexiformes nodulares.

Son menos comunes que los neurofibromas plexiformes difusos. Se desarrollan dentro de una masa focal similar a la observada en los neurofibromas discretos, creciendo bajo la piel y profundizando hacia el interior del cuerpo. No pueden ser detectados por palpación, por lo que generalmente no se detectan durante la infancia. Es en la edad adulta, cuando generan dolor y cuando son identificados. De hecho, los neurofibromas plexiformes nodulares tienen más probabilidad de generar dolor que los difusos [19].

D. Nódulos de Lisch.

Son un rasgo patagnomónico de la NF1, y una herramienta diagnóstica extremadamente útil, siendo usados frecuentemente para el screening de padres de hijos con NF1. Consistenten en hamartomas benignos de iris que no comprometen la visión (Figura 19). Deben su nombre al oftalmólogo austriaco Karl Lisch que en 1937 los relacionó con la que luego sería conocida como NF1 [33]. Se detectan mediante la lámpara de hendidura, apareciendo como nódulos translúcidos tridimensionales en el iris, de color más claro u oscuro que éste. Su presencia es poco frecuente en niños menores de 6 años, apareciendo generalmente entre los 6 y los 10 años de edad. Están presentes en aproximadamente el 98% de los adultos con NF1 [152]. Tienden a desarrollarse en igual número en ambos ojos. No están relacionados con ningún otro tumor en el ojo, y su presencia o ausencia no está asociada con la severidad de las otras manifestaciones clínicas de la enfermedad [83].

Figura 19 Nódulos de Lisch.

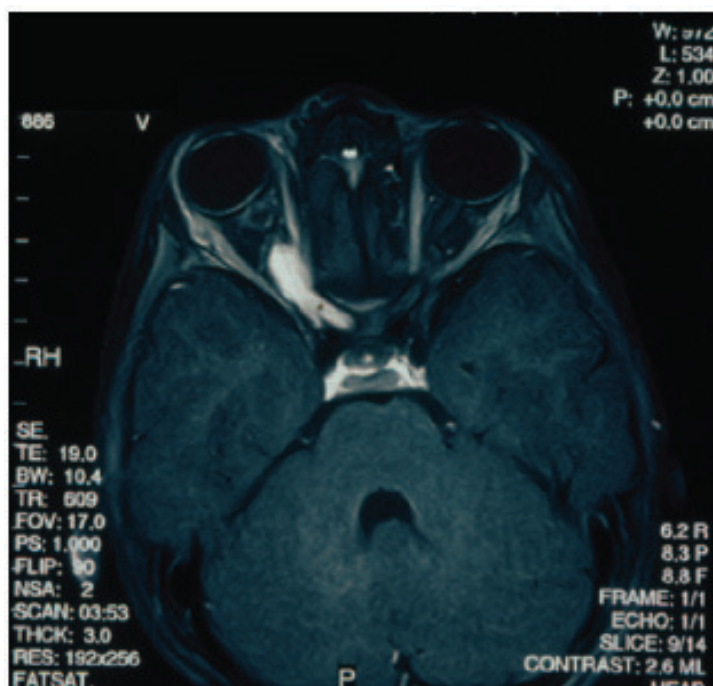


F. Gliomas de la vía óptica (OPGs).

Son el tumor del SNC más común en pacientes con NF1. Se desarrollan a partir de los astrocitomas (unas de las células gliales más comunes en el cerebro) que rodean el nervio óptico (**Figura 20**). Aunque pueden desarrollarse en cualquier lugar a lo largo del nervio óptico, en la mayoría de los casos implica la afectación de la vía visual anterior [153]. Generalmente son detectados antes de los 6 años de edad, con una edad diagnóstica media de 4 años [101, 102]. El crecimiento de los OPGs tiende a ser lento y habitualmente no son agresivos [140], incluso en algunos casos pueden desaparecer espontáneamente [154]. Están presentes en el 15-20% de los pacientes, siendo sintomáticos sólo en el 30-50% de los casos, con secuelas como la reducción de la agudeza visual, alteración de la visión del color, defectos en el campo visual, defectos pupilares aferentes, atrofia del nervio óptico, papiledema, proptosis (exoftalmo) y estrabismo [154-156]. Secundariamente a los OPGs puede aparecer pubertad precoz, debido generalmente a infiltración o presión en el hipotálamo [157, 158]. La terapia de primera elección para los OPGs sintomáticos es la quimioterapia, debiéndose retrasar el tratamiento con radioterapia, si es posible, hasta pasados los 5 años de edad para evitar las secuelas cognitivas asociadas a ella [139, 154]. Aunque es una práctica clínica recomendada someter a los pacientes a exámenes oftalmológicos anuales hasta que cumplan los 10 años de edad [19], no lo es, sin embargo, la prescripción rutinaria de RMN para el seguimiento evolutivo [102]. Sin embargo, las pruebas de neuroimagen son esenciales para detectar los gliomas ópticos asintomáticos, aunque no previenen los síntomas que pudieran aparecer, ni contribuyen a mejorar el pronóstico [153, 159].

Figura 20 Glioma óptico.

Tomada de Hersh and the Committee on Genetics. (2008) [160].



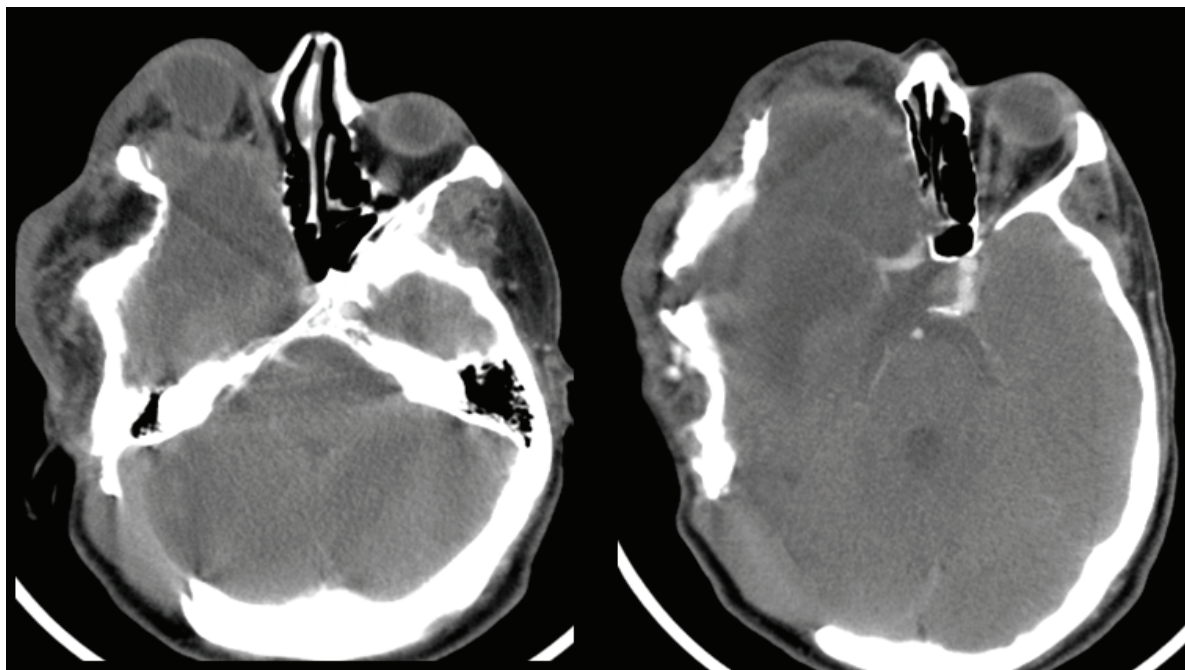
G. Lesiones óseas características.

Las lesiones óseas, derivadas de la alteración mantenida de la estructura ósea, del sobrecrecimiento o de la erosión ósea (debida a los neurofibromas plexiformes), son el origen de la mayor morbilidad en la NF1 [161]. A continuación se comentan las dos lesiones óseas recogidas en los criterios diagnósticos de los NIH.

G.1. Displasia del ala del esfenoides.

Es una displasia craneofacial que afecta, generalmente de manera unilateral, al ala del esfenoides, un hueso de la base del cráneo que contribuye a la formación de las cavidades oculares y nasales. En la mayoría de los casos la displasia del ala del esfenoides no provoca síntomas físicos, pudiendo manifestarse sólo como una sutil asimetría del cráneo. Sin embargo, en los casos más graves la órbita ocular se deforma y es necesaria la cirugía reconstructiva [162, 163] (Figura 21).

Figura 21. Displasia del ala del esfenoides. TC postcontraste.



G.2. Adelgazamiento de la cortical de hueso largo, con o sin pseudoartrosis.

El arqueamiento de los huesos largos debido al adelgazamiento del córtex (cortical) óseo es evidente en el 2% de los niños con NF1 en la primera infancia, afectando principalmente a la tibia, aunque también se ha informado de afectación de otros huesos largos como el peroné (fíbula), el cúbito (ulna) y radio [106, 164]. El arqueamiento óseo puede ser sutil en los primeros meses o años de vida, en muchos casos sólo se produce en un hueso, y únicamente se aprecia como una leve asimetría de las extremidades que se vuelve más evidente según pasan los años. Los casos leves pueden ser tratados mediante órtesis, disponiendo estructuras flexibles o rígidas que flanquean el hueso para soportarlo mientras el niño crece. Sin embargo, en los casos más graves, el hueso puede fracturarse de manera espontánea o tras una lesión trivial, requiriendo cirugía ortopédica. La demora prolongada en la curación de estas fracturas puede conllevar la formación de una “*junta falsa*” (“false joint”) conocida como *pseudoartrosis* (Figura 22) [164].

Figura 22. Pseudoartrosis de Tibia y Peroné en un varón de 5 años con NF1.



1.3.5. ASPECTOS EVOLUTIVOS EN LA NF1.

La NF1 es una enfermedad progresiva, con una evolución impredecible [165, 166]. Como se comentó antes, muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad aparecen o se agravan con la edad, sin embargo, muchos pacientes pueden no experimentar progresión, pudiendo haber presentado algunas manifestaciones clínicas que permanecen estables. Es imposible predecir el curso de la enfermedad a lo largo del tiempo [83]. En la **Tabla 7** se recogen las manifestaciones típicas de la NF1 y su edad típica de presentación.

Tabla 7. Edad de típica de aparición de las características clínicas de la NF1 *

Congénitas:

- MCCLs (frecuentemente visibles con 1 o 2 años de edad).
- Neurofibromas plexiformes (frecuentemente visible con 1 año de edad).
- Displasia de tibia (los casos más graves aparecen antes; los casos leves pueden aparecer después).

Entre los 3 y 6 años de edad:

- Pecas en los pliegues de la piel (es frecuente que aparezcan entre los 3 y 5 años de edad).
- Gliomas ópticos (aparecen con más frecuencia entre los 4 y 6 años de edad).

Entre los 6 y 10 años de edad:

- Nódulos de Lisch (pueden aparecer antes sólo ocasionalmente).
- Dificultades del aprendizaje.
- Estatura baja y cabeza grande (pueden ser evidentes antes).
- Progresión rápida de la escoliosis.
- Hipertensión arterial (es frecuente que esté asociada a estenosis de la arteria renal, pero puede estar causada también por la aparición de un feocromocitoma).
- Cefalea migrañosa y dolor abdominal.

Entre el final de la infancia y principio de la adolescencia:

- Neurofibromas cutáneos.
- Forma leve de escoliosis.
- Pubertad precoz.

En la edad adulta:

- Incremento del tamaño y número de neurofibromas.
 - Dolor.
 - MPNST (tumor maligno de la vaina del nervio periférico).
 - Hipertensión arterial (similar a la que se da en la población general).
-

* Adaptado de Korf, B. (1999) [83].

Algunos estudios clásicos han sugerido que los pacientes con NF1 tienen expectativas de vida más cortas que la población general [165, 167]. Recientemente Evans y col. (2011) [168], realizaron un seguimiento de 1.186 individuos con NF1 en el noroeste de Inglaterra, encontrando en éstos una expectativa de vida 8 años menor que en la población general, con una media de 71,5 años (las mujeres vivieron 7,4 años más que los hombres). La principal causa de reducción de la expectativas de vida en esta población fueron el desarrollo de MPNST (tumor maligno de la vaina del nervio periférico). Rasmussen y col. (2011) [169] han realizado un seguimiento sobre una muestra

norteamericana de 3.770 pacientes con NF1 encontrando una expectativa media de vida de 54,4 años, 13 años menos que en la población general. Por lo tanto, existe consenso en que algunas personas con NF1 tienen una expectativa de vida menor que la población general, fundamentalmente debido al desarrollo de malignización tumoral y a complicaciones derivadas de intervenciones quirúrgicas, lo que provoca que la edad media de defunción en esta población disminuya [83].

1.3.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

En la **Tabla 8** se mencionan los cuadros afines, que se solapan o que tienen manifestaciones clínicas que pueden confundirse con las de la NF1 y que, por lo tanto, habrán de tenerse en cuenta a la hora de relizar el diagnóstico diferencial de la enfermedad.

Tabla 8. Diagnóstico diferencial en NF1.

Cuadros clínicos afines con la NF1:

- a. Neurofibromatosis espinal familiar [170-177].
- b. Síndrome de Watson [178, 179].
- c. MCCL familiares [39].
- d. Síndrome de Legius [180, 181].
- e. Deleción 3-bp in-frame en el exon 17 del gen de la NF1 [182].

Síndromes clínicos que se solapan con la NF1:

- a. Síndromes Neuro-Cardio-Facio-Cutáneos (NCFC) [183, 184]:
 - Síndrome de LEOPARD [83].
 - Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo (CFC) [183, 185].
 - Síndrome de Costello [183, 186].
 - Síndrome de Noonan [187, 188].
- b. Síndrome de Deficiencia en la Reparación de Desapareamiento Constitucional (Constitutional Mismatch Repair Deficiency: CMMR-D) [189].

Cuadros clínicos que presentan MCCLs y otros cambios irregulares en la pigmentación de la piel:

- a. Variaciones normales en la pigmentación de la piel [115].
 - b. Trastornos raros con MCCLs:
 - Síndromes de cromosoma anillo [190].
 - Displasia inmuno-ósea de Schimke (SIOD) [191].
 - c. Síndrome de McCune-Albright [83].
-

Cuadros clínicos que presentan lesiones cutáneas mal diagnosticadas como MCCL:

- a. Urticaria Pigmentosa [192].
- b. Nevo Melanocítico Congénito (NMC) [115].

Cuadros clínicos que presentan tumores:

- a. Lipomatosis Múltiple [115].
 - b. Esteatocistoma múltiple [193].
 - c. Síndrome de Proteus [194].
 - d. Síndromes autosómicos dominantes raros con predisposición a desarrollar tumores:
 - Síndrome del tumor hamartoma PTEN (PHTS) [195].
 - Complejo de Carney (CNC) [115, 196].
 - Neoplasia Endocrina Múltiple tipo1 (MEN1) y 2B (MEN2B) [115, 197].
-

1.4. ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA NF1.

Las dificultades cognitivas son la complicación más frecuente de los niños con NF1. El 81% de éstos presentan déficits moderados o severos en una o más áreas del funcionamiento cognitivo [198], lo que supone un indicador de mal pronóstico, al afectar gravemente al rendimiento académico y repercutir en su adaptación psico-social y calidad de vida.

Desde principios de los años noventa, muchos estudios cognitivos han tenido como objetivo determinar qué tipo de déficits cognitivos, y su grado de severidad, presentan estos pacientes, es decir cuál es el Perfil Cognitivo (fenotipo cognitivo) de los niños con NF1. Aunque en la literatura científica se encuentran algunos hallazgos comunes, existen gran número de inconsistencias que hacen que resulte difícil definir este perfil [198, 199]. Es probable que esto sea consecuencia de la alta variabilidad fenotípica propia de la enfermedad, si bien es cierto que, al menos en parte, también se debe a las diferencias metodológicas existentes entre los diversos estudios. Por ejemplo, en las investigaciones centradas en el estudio del impacto de las mutaciones del gen NF1 sobre la cognición, los niños con NF1 han sido comparados, dependiendo del estudio, con sus hermanos no afectados, con controles no afectados procedentes de la población general o con el grupo

normativo de referencia [21].

A continuación se revisan los hallazgos relativos a los diferentes dominios cognitivos.

1.4.1. FUNCIONAMIENTO INTELECTUAL GENERAL.

Los primeros estudios centrados en estudiar el rendimiento intelectual general de los pacientes con NF1 encontraron una alta prevalencia de Retraso Mental, llegando incluso al 45% de los casos [200]. Como se ha demostrado posteriormente, estos resultados son una sobreestimación debida a varios problemas metodológicos presentes en estas primeras investigaciones. Por un lado, estos estudios obtenían sus sujetos de instituciones mentales y hospitales, lo que supone la utilización de muestras muy parciales, generalmente sesgadas hacia los fenotipos más graves de la enfermedad, y por lo tanto con una infrarrepresentación de los casos más leves [36, 201]. Por otro lado, estos estudios utilizaban medidas no estandarizadas de la inteligencia basadas, por ejemplo, en el número de años de escolarización, la historia personal, o informes parentales.

El Retraso Mental es un cuadro clínico que requiere, para ser diagnosticado según los criterios del DSM-IV-TR [202], la presencia de un Cociente Intelectual Total (CIT) igual o inferior a 70, es decir, menor al menos en 2 desviaciones típicas (SD) al CIT medio de la población general, además de que el sujeto evidencie habitualmente dificultades para satisfacer las exigencias cotidianas planteadas para su edad y grupo sociocultural.

En la actualidad, está ampliamente aceptado que el Retraso Mental no es una manifestación típica de la NF1, encontrándose una prevalencia que varía entre el 4 y el 8% de los casos [198, 203]. Esto supone una frecuencia de 2 a 3 veces la encontrada en la población general. En cualquier caso, esta frecuencia es relativamente baja si la comparamos con la encontrada en otros trastornos genéticos que cursan con afectación del SNC [198, 204].

La media del CIT de los pacientes con NF1 se sitúa en un rango aproximado que va de 85 a 95 [198, 199].

En cuanto a la distribución del CIT, algunos estudios, que luego no han sido replicados, han sugerido que en estos pacientes el CIT tiene una distribución bimodal, con un pico que se sitúa en torno a 85 y otro en torno a 100 [204, 205]. Estos datos apoyarían la idea de que en realidad un subgrupo de pacientes con NF1 y un CIT bajo sería el responsable de que la media de los CIT de la muestra completa de pacientes con NF1 estuviera por debajo del CIT de la población general (100) [206]. Sin embargo, la mayoría de estudios sobre este tema evidencian que la distribución del CIT en esta población sigue una curva normal. Además, cuando comparamos la curva de distribución del CIT de estos individuos con la de sus hermanos no afectados o con la de la población general, encontramos consistentemente un desplazamiento hacia la izquierda (hacia puntuaciones más bajas) de la curva de distribución de los pacientes NF1. Por lo tanto, las puntuaciones medias más bajas en el CIT de los pacientes refleja un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de distribución normal, más que un sesgo producido por un subgrupo de pacientes [21]. Coherentemente con estos hallazgos, Hyman et al. [198], en un estudio con una relativamente extensa cohorte de pacientes (N=81), informan de que el 61% de estos obtuvieron un CIT al menos 10 puntos por debajo del obtenido por sus hermanos no afectados por la enfermedad (n=49). Por otro lado, aunque algunos estudios han informado de que existe una peor puntuación en los pacientes con NF1 en el Cociente Intelectual Verbal (CIV) [207, 208], la mayoría no han replicado estos hallazgos, p. ej. [198, 205, 209, 210].

1.4.2. HH VISUOESPACIALES Y PERCEPTIVAS.

Los déficits en las habilidades visoespaciales es una de las manifestaciones nucleares del fenotipo cognitivo de la NF1. Se han encontrado consistentemente alteraciones severas en este área, en concreto dificultades para organizar e interpretar con precisión la información visoespacial.

La prueba más frecuentemente utilizada para medir esta habilidad es el Test de Juicios de Orientación de Líneas de Benton [211]. La tarea consiste en comparar dos líneas con distintas orientaciones con un abanico de líneas que recogen todas las orientaciones posibles y decidir a cuáles de ellas corresponden. Esta prueba se considera

especialmente sensible a las dificultades visoespaciales debido a que su ejecución no compromete la coordinación motora fina o la velocidad de respuesta. Si embargo, depende en parte de las Funciones Ejecutivas (FFEE), que es un dominio frecuentemente alterado en pacientes con NF1 (ver debajo), en concreto, su ejecución requiere del uso de la memoria operativa visual y de las habilidades de rastreo visual para codificar una línea de una orientación determinada y compararla con la muestra de líneas con distinta orientación para decidir a cuál corresponde [199, 212].

Se ha encontrado consistentemente que los pacientes con NF1 tienen una pobre ejecución en esta prueba (p. ej. [198, 204, 210, 213]). Por ejemplo, Hyman et al. [198] informaron que el 56% de los niños con NF1 tuvieron una ejecución de al menos 1 SD por debajo de la media en la tarea de Juicios de Orientación de Líneas (JLO). Otros autores han informado de un rendimiento aún peor, con puntuaciones 2 SD por debajo de las obtenidas por sus hermanos no afectados por la enfermedad [214, 215]. Cuando se han controlado el CIT, también se ha encontrado una pobre ejecución en los pacientes NF1 [198]. Por lo tanto, se puede concluir que existe una sólida evidencia de que los paciente que padecen esta enfermedad se caracterizan por presentar déficits visoespaciales.

Aparte del Test de Juicios de Orientación de Líneas, existen otras pruebas que miden las habilidades visoespaciales, y que también son sensibles a estos déficits en pacientes con NF1, algunas de ellas son [198, 208, 213, 216, 217]: subtest Cubos de las escalas de inteligencia de Wechsler [218-220] , Test de Integración Visomotora de Beery-Buktenica [221], Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth [222].

1.4.3. LENGUAJE.

Las primeras investigaciones neuropsicológicas sobre la NF1 centraron sus esfuerzos en entender los déficits no verbales, prestando poca atención al estudio de las habilidades verbales.

Mazzocco et al. [217] fueron de los primeros investigadores en realizar un estudio minucioso de las habilidades verbales de estos niños. Informaron que los niños con NF1

(n=19) obtuvieron unas puntuaciones significativamente más bajas que sus hermanos no afectados por la enfermedad en las pruebas de vocabulario, denominación, vocabulario escrito, lenguaje receptivo, y razonamiento verbal. Identificaron, en el grupo NF1, la presencia de déficit en el procesamiento fonológico. Esto supuso un importante hallazgo, dado que el procesamiento fonológico está en la base del aprendizaje de la lectoescritura y, por tanto, su déficit subyace tras las dificultades específicas del aprendizaje de la lectoescritura.

Dilts et al. evaluaron 20 niños con NF1 empleando la Evaluación Clínica de los Fundamentos del Lenguaje (CELF) [223] y compararon los resultados con los obtenidos por sus hermanos no afectados. Encontraron que el 58% de los niños con NF1 fracasaron en esta prueba, mientras que sólo el 16% de los niños del grupo control obtuvieron resultados similares. En la muestra clínica identificaron déficits mixtos del lenguaje receptivo-expresivo en el 26% de los niños, mientras que el 32% mostraban alteraciones puras del lenguaje expresivo. No se detectaron déficits simples del lenguaje receptivo.

Estos primeros hallazgos han sido consistentemente replicados, p. ej. [198, 224], mostrando un amplio abanico de habilidades lingüísticas afectadas, por lo que hoy es comúnmente aceptado que los déficits globales del lenguaje son una característica definitoria del fenotipo cognitivo de la NF1. Dicho esto, es importante señalar que estos déficits raramente se producen aisladamente [204], y que la mayoría de los niños que sufren alteraciones del lenguaje es probable que presenten déficits cognitivos en algún otro dominio, como por ejemplo el viso-espacial [206]. Sin embargo, aunque el rendimiento de lenguaje tanto receptivo como expresivo es deficitario en niños con NF1, éste está relativamente mejor conservado que las Habilidades Visoespaciales, si tenemos en cuenta el CI [198].

1.4.4. FUNCIONES EJECUTIVAS Y ATENCIÓN.

Las Funciones Ejecutivas (FFEE) son un constructo multidimensional que aglutina una gran cantidad de procesos y subprocesos. Aunque se han propuesto muchas definiciones de las FFEE, existe cierto consenso en entenderlas como los *procesos*

autorreguladores (del pensamiento, las emociones y el comportamiento) necesarios para seleccionar, guiar y mantener conductas deliberadas, gobernadas por reglas, y dirigidas a la consecución de metas [225-231]. Permiten la *optimización* de los procesos cognitivos orientados hacia la resolución de problemas complejos o novedosos [227, 228, 232, 233].

Pueden agruparse en torno a una serie de componentes como son las capacidades implicadas en la formulación de metas, las habilidades empleadas en la generación de estrategias y planificación de los procesos que conducen a la consecución de dichas metas, y las aptitudes para implementar esas actividades de una forma eficaz. Comprenden diversos procesos, entre los que cabe destacar la *memoria de trabajo*, la orientación y adecuación de los *recursos atencionales*, la *inhibición* de respuestas inapropiadas (pensamientos o comportamientos) en determinadas circunstancias y la *monitorización* de la conducta en base a estados motivacionales y emocionales del organismo.

Barkley, en su influyente modelo, defiende que el *control inhibitorio* es el principal, y evolutivamente fundamental, componente de las FFEE [234].

Los niños con disfunción ejecutiva fracasan en el desarrollo de las habilidades necesarias para interactuar productiva y eficientemente con el entorno, a pesar de tener una inteligencia apropiada para ello.

Las FFEE están soportadas por una red neuronal distribuida que incluye componente corticales y subcorticales, entre ellos la *corteza frontal* y sus *conexiones estriado-talámico-cerebelosas* [235, 236]. Los modelos actuales sobre el funcionamiento y estructura de los lóbulos frontales tienen su base en los cinco circuitos fronto-subcorticales [237], de los cuales dos están relacionados con funciones motoras, originándose en las regiones esquetomotoras y oculomotoras del córtex; los otros tres circuitos fronto-subcorticales, que parten de las regiones *prefrontal dorsolateral*, *cingulado anterior* y *orbitofrontal*, se piensa que son cruciales para el control cognitivo (ejecutivo) y socioemocional, constituyendo mecanismos de interacción con el entorno [238]. Con el objetivo de explicar la relación entre los circuitos fronto-estriados y la conducta, Heilman y sus colegas [239, 240], han conceptualizado el *estriado* como una estructura que sirve como puerta de entrada de la sensación hacia dos sistemas: el sistema del “cómo”, que se

encarga de la *organización y praxis*, y el sistema del “cuándo” que permite la *inhibición de respuesta*. Por lo tanto, la red fronto-subcortical soportaría las funciones intencionales del “cómo” y “cuándo”, que abarcan desde la más elemental tolerancia al aburrimiento hasta las funciones de solución de problemas de alto nivel.

Los investigadores han mostrado un interés creciente en estudiar el funcionamiento ejecutivo de los niños con NF1. Los primeros estudios a este respecto señalaban las bajas puntuaciones que obtenían éstos en las pruebas de las escalas de inteligencia de Wechsler que saturaban en el factor Resistencia a la Distracción, las cuales implicaban habilidades como la atención, secuenciación y memoria operativa verbal (p. ej. [207]). North et al. [205] encontraron que los pacientes con NF1 tenían unas pobres habilidades para la resolución de problemas y una deficitaria capacidad para aprender material presentado de una manera desestructurada. Chapman et al. [241] hallaron que el 60% de su muestra de pacientes con NF1 presentaban características de disfunción ejecutiva, incluyendo dificultades para copiar la Figura Compleja de Rey de una manera organizada. Por otra parte, como señalan Hyman et al. [198], aunque los déficits ejecutivos están fuertemente correlacionados con el CIT, algunas alteraciones, como las existentes en planificación espacial, son mucho mayores de lo que sería esperable según el CIT.

Hoy está ampliamente aceptado que los niños con NF1 experimentan alteraciones ejecutivas [21].

Respecto a la *atención*, la mayoría de los autores, coinciden en conceptualizarla como un sistema complejo de componentes interrelacionados que permiten al individuo filtrar la información relevante en base a las motivaciones e intenciones del individuo, recuperar y manipular representaciones mentales, y monitorizar y modular las respuestas a estímulos concretos [242]. Está compuesta por procesos tales como la alerta/arousal, atención focalizada, atención selectiva, atención dividida, y atención sostenida o vigilancia. Sin embargo, no existe consenso respecto al número de procesos implicados ni sobre el significado exacto de éstos, refiriéndose en algunos casos a mecanismos solapados o similares (p. ej. atención focalizada y atención selectiva). Esta Función Ejecutiva (FE) está afectada en los individuos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH).

El DSM-IV-TR [202] (Tabla 9) especifica los criterios clínicos para el diagnóstico del TDAH, diferenciando tres subtipos: *Inatento*, *Hiperactivo-Impulsivo*, y *Combinado*. Si bien, la definición del TDAH en el DSM-IV-TR es muy exhaustiva, pone demasiado énfasis en la *inatención* como déficit principal, limitando el impacto de la *impulsividad*.

Tabla 9. Criterios diagnósticos DSM-IV-TR para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) [202].

A. Existen 1 ó 2:

1. seis (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Desatención:

- (a) A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.
 - (b) A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.
 - (c) A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.
 - (d) A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones).
 - (e) A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades.
 - (f) A menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos).
 - (g) A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej. juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas).
 - (h) A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.
 - (i) A menudo es descuidado en las actividades diarias.
-

2. seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Hiperactividad:

- (a) A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento.
 - (b) A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.
 - (c) A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud).
 - (d) A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
 - (e) A menudo "está en marcha" o suele actuar como si tuviera un motor.
 - (f) A menudo habla en exceso.
-

Impulsividad:

- (g) A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.
(h) A menudo tiene dificultades para guardar turno.
(i) A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej. se entromete en conversaciones o juegos).
-

B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad.

C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa).

D. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad).

Para algunos autores, la heterogeneidad cognitiva del TDAH, es un problema a la hora de determinar cuál es el déficit primario en este trastorno, siendo poco probable que un perfil unitario de funcionamiento caracterice a todos los individuos que lo padecen [243]. El problema deriva, al menos en parte, de la visión tradicional sobre el TDAH, que lo entiende como un fenómeno unitario con una causa simple y con alteraciones comórbidas asociadas. Frente a esta conceptualización, algunos autores proponen entenderlo como un clúster de diferentes déficits conductuales, cada uno con diferentes sustratos neurofisiológicos de gravedad variable, que se producen en constelaciones diferenciales y compartiendo una respuesta común ante los psicoestimulantes [244].

Aunque la mayoría de los profesionales utilizan los mencionados criterios diagnósticos (DSM-IV-TR) que incluyen síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad, la literatura científica, cada vez más, resalta la importancia de la *impulsividad* y la *alteración disejecutiva* como los déficits centrales del TDAH [245-247]. En este sentido, la antes mencionada teoría de Barkley [248], propone que el problema central en el TDAH es el déficit en la capacidad para la *inhibición conductual* (impulsividad) que,

secundariamente, genera hiperactividad o inatención, así como otras alteraciones disejecutivas. También postula la presencia de efectos evolutivos. Mientras que los síntomas de hiperactividad se atenúan con la edad, los problemas de inatención y de impulsividad permanecen estables. En términos de diagnóstico clínico, los niños más jóvenes muestran un mayor nivel de síntomas de TDAH tipo hiperactivo/impulsivo; cuando las demandas académicas y sociales van aumentando, el subtipo combinado se vuelve predominante.

Coherentemente con Barkley, Goldstein [249, 250] propone una definición práctica del TDAH que incluye cinco componentes, siendo la *impulsividad* (déficit en el *control inhibitorio*) el principal, contribuyendo en mayor medida a conformar los otros cuatro [249]:

A. Impulsividad: los niños con TDAH tienen una limitada capacidad para realizar un adecuado *control inhibitorio* sobre su conducta, lo que les impide pensar antes de actuar, esto es, sopesar eficientemente las posibles consecuencias de su conducta, fundamentalmente basadas en la experiencia previa, antes de llevarla a cabo. Les cuesta seguir *conductas gobernadas por reglas* [247].

B. Inatención: en comparación con sus pares no afectados, estos niños muestran dificultades para permanecer en la tarea y focalizar la atención. Sin embargo, la literatura disponible al respecto sugiere que este problema no ocurre cuando las tareas son altamente motivadoras o interesantes. Cuando no es así, porque la tarea es repetitiva, costosa o poco interesante, la capacidad del niño para *inhibir* su deseo de cambiar de tarea es limitada, y éste tiende a hacer cualquier cosa que le resulte más interesante o menos costosa.

C. Sobreactivación: resultado del déficit en el *control inhibitorio*, los niños con TDAH tienen a mostrarse excesivamente inquietos y sobreactivados.

D. Dificultades con la gratificación: debido al déficit en el *control inhibitorio* que tienen estos niños, para que mantengan una conducta adecuada, necesitan de refuerzos frecuentes, inmediatos, predecibles y potentes. Experimentan una gran dificultad para *posponer las recompensas* y trabajar con metas a largo plazo. Además, parecen presentar cierta *insensibilidad a los estímulos socialmente relevantes*, lo que provoca que tales

refuerzos no sean efectivos para cambiar su repertorio conductual a largo plazo.

E. Emociones y locus de control: también derivado de su déficit en el control inhibitorio presentan dificultades para regular sus emociones mostrándose hiperreactivos, con respuestas emocionales extremas que les acarrean problemas sociales, lo que les puede llevar a aprender que sus emociones no son aceptadas y que no puede confiar en ellas para juzgar e interpretar las situaciones sociales y así dirigir su conducta de manera adaptativa y eficiente. Esto les hace más propensos a desarrollar un *locus de control externo*.

Queda claro, por lo expuesto anteriormente que, cada vez más, los problemas asociados al TDAH están siendo entendidos desde la perspectiva de la *disfunción ejecutiva* [247], relacionando el trastorno con alteraciones en procesos tales como la *autorregulación* [251] o la *planificación* [246]. En este sentido el TDAH podría representar una constelación de síntomas y déficits producto de la ineficacia en el desarrollo de *conductas dirigidas a la consecución de metas*. Existe un consenso creciente respecto a que el TDAH consiste en una dificultad para usar eficientemente las habilidades adaptativas más que en un déficit en las mismas [252]. No es que los individuos no sepan qué hacer sino que no hacen lo que saben hacer. Es un problema de inconsistencia más que de inhabilidad [249].

La prevalencia de TDAH en niños en edad escolar es del 8-10% [253-256] con una razón varones/mujeres de 3:1 [247]. En los estudios de campo realizados para la confección del DSM-IV, el 55% de los individuos diagnosticados de TDAH pertenecían al tipo Combinado, el 27% al tipo Inatento y el 18% al Hiperactivo/Impulsivo [257]. El grupo Hiperactivo/Impulsivo tenía un 20% de mujeres, el grupo Combinado un 12% y el Inatento un 27%. El grupo Hiperactivo/Impulsivo era más joven que los otros dos. Además, presentaban menos conductas disruptivas que los sujetos del grupo Combinado.

El TDAH es frecuentemente comórbido con otros trastornos [258], tales como los trastornos del aprendizaje [259], trastornos afectivos [260], trastornos de ansiedad [260], trastorno de tics [261], otros trastornos de conducta [262] y disregulatorios [263].

Respecto al curso del TDAH, las alteraciones comórbidas que desarrollan los

pacientes que padecen este trastorno predicen su evolución y adaptación a lo largo del tiempo mejor que el diagnóstico de TDAH en sí mismo [250].

Al menos el 60-70% de los niños diagnosticados con TDAH podrían ser identificados por sus síntomas tempranos en los años preescolares [264]. Ignorar estos síntomas por considerarlos un problema pasajero propio de la edad conduce a la pérdida de un tiempo muy valioso de tratamiento, ya que estos niños tienen mayor probabilidad de presentar alteraciones del desarrollo del habla y del lenguaje [265], así como un amplio abanico de problemas comportamentales [266-268].

Se ha informado que, al llegar al instituto, el 80% de los jóvenes con TDAH muestran un rendimiento académico por debajo de sus compañeros en áreas como matemáticas, ortografía y lenguaje escrito [247, 249]. El 20-30% (dependiendo de los criterios diagnósticos empleados) desarrolla una *dificultad del aprendizaje basada en el lenguaje* [269].

Aunque algunos síntomas primarios del TDAH pueden disminuir en intensidad al llegar a la adolescencia, al menos el 80% de los adolescentes con TDAH continúan manifestando síntomas consistentes con el diagnóstico [247, 270]. El 60% desarrolla al menos un trastorno del comportamiento perturbador [271]. Entre el 20% y el 60% de los adolescentes con TDAH están implicados en conductas antisociales, mientras que la ocurrencia en la población general es del 3-4% [272]. Sin embargo, como señala Barkley [273], mientras el TDAH es un claro factor de riesgo para desarrollar problemas antisociales en la adolescencia, las experiencias vitales (fundamentalmente intrafamiliares) es el factor más potente que contribuye al inicio y mantenimiento de conductas delictivas y antisociales en jóvenes adultos.

La completa patofisiología del TDAH aún no está clara [274], sin embargo, existen hallazgos que sugieren que la hipoactividad en el hemisferio derecho de la corteza prefrontal y de determinadas estructuras subcorticales, principalmente el caudado y pálido, está implicada en la expresión de los síntomas del TDAH [275]. Castellanos et al. sugieren que las conexiones entre la corteza prefrontal derecha, el caudado y cerebelo conforman el “sistema de frenado” del cerebro; un sistema que opera ineficazmente en los individuos con TDAH [276].

El peso de factores genéticos para el desarrollo del TDAH ha sido una tesis defendida desde principios de los años noventa. Sin embargo, no se ha encontrado hasta la fecha una asociación consistente y sólida con uno o varios genes [277]. Goodman y Stevenson [278], desde una aproximación categorial, han informado de tasas de concordancia del 51% entre gemelos monocigóticos, y del 30% entre los dicigóticos, situando la heredabilidad en el 0,64. Desde una aproximación dimensional, la tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos se eleva hasta el 82%, siendo la de dicigóticos del 38% [279].

Por último, la etiología del TDAH debe también ser considerada en relación a otros trastornos genéticos y a factores teratógenos. El Síndrome del X frágil, Síndrome de Turner, Síndrome de Tourette, NF1, Fenilcetonuria, Síndrome de Noonan, y Síndrome de Williams, son alteraciones cromosómicas y genéticas que frecuentemente cursan con TDAH [280, 281].

Se ha sugerido que la pobre inhibición de respuesta, atención compleja (cambio atencional y atención dividida), planificación y capacidad organizativa que muestran los niños con NF1 contribuye a conformar el perfil psicopatológico del TDAH [102, 199, 204, 205]. Aproximadamente el 40% de los niños con NF1 cumplen los criterios propuestos por el DSM-IV-TR para el TDAH [198, 282], lo que supone una prevalencia cuatro o cinco veces mayor que la encontrada en la población general. Según el estudio de Hyman et al. [198], de los 31 niños (el 38% de la muestra total) que cumplían los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de TDAH, el 65% fue clasificado con el subtipo Combinado, mientras que el 32% lo era con el subtipo Inatento y sólo un 3% eran predominantemente Hiperactivos-Impulsivos. Esta proporción es equiparable a la encontrada en la población general que padece TDAH, lo que da pie a pensar que los procesos subyacentes asociados con las dificultades atencionales en ambas poblaciones (NF1 y general) podrían ser similares, y que, por lo tanto, las estrategias terapéuticas también lo podrían ser (p. ej. [281]).

El diagnóstico del TDAH se basa en criterios específicos recogidos en los manuales diagnósticos (DSM-IV-TR o CIE-10). Sin embargo, debido a la amplitud, naturaleza multisistémica y multicontextual de los problemas asociados al TDAH, así como a la alta

comorbilidad que presenta, la evaluación neuropsicológica de este trastorno (y la evaluación neuropsicológica en general) debe basarse en información relativa tanto al presente como al pasado, que permita una comprensión evolutiva tanto de los aspectos problemáticos como de los normales, en los ámbitos médico y físico, cognitivo, conductual, emocional, y de funcionamiento académico, social e interpersonal, en diferentes contextos (hogar, colegio, etc.), lo que conlleva un abordaje interdisciplinar y multimodal del proceso de evaluación, que implica la utilización de diferentes técnicas, como la entrevista clínica a padres (cuidadores), profesores y paciente; el empleo de cuestionarios cumplimentados por éstos; la aplicación de pruebas neuropsicológicas estandarizadas, ya sean tareas de lápiz y papel o computerizadas; la observación conductual, en vivo y, si es posible, mediante videoregistros, realizada en diferentes contextos [250, 274].

El tratamiento del TDAH debe ser también interdisciplinar, multimodal y mantenido en el tiempo (para una revisión se puede consultar [249, 270, 283]) y puede incluir el abordaje farmacológico (principalmente con psicoestimulantes), terapias cognitivas y conductuales, entrenamiento en habilidades sociales, coaching e intervenciones académicas [274].

1.4.5. MEMORIA.

Aunque en ocasiones éste ha sido un área controvertida, hoy parece ampliamente aceptado que tanto la memoria verbal y como visual están preservadas en los niños con NF1 [198, 214, 215]. Incluso se ha informado de que sus capacidades mnésicas están por encima de su nivel de funcionamiento cognitivo general [198]. Los déficits mnésicos, en ocasiones informados, parecen ser secundarios a alteraciones en el lenguaje o visoespaciales más que a problemas primarios. Además, existe un solapamiento entre las FFEE y la memoria, especialmente en lo que se refiere a la memoria operativa. En cualquier caso, queda clara la necesidad de generar un mayor número de investigaciones que tengan en cuenta estas interrelaciones y aíslen adecuadamente las variables mencionadas [199].

1.4.6. COGNICIÓN SOCIAL.

Es frecuente encontrar descripciones de los niños con NF1 en las que aparecen como tímidos, solitarios, torpes en la relación con sus iguales (pares) y con dificultades para establecer lazos con éstos. Son personas que poseen pobres habilidades sociales (HHSS). Sin embargo, escasean las investigaciones que han estudiado estas variables en detalle. Habitualmente las HHSS y la adaptación social de estos niños han sido estudiadas en base a la información procedente de cuestionarios aplicados a padres y profesores (p. ej. CBCL [284]). Según esta información, los niños con NF1 presentan altos niveles de ansiedad, aislamiento social, depresión y complicaciones somáticas [285-287]. Respecto al autoconcepto de estos niños, existen pocos estudios [288-290]. El más reciente de éstos informa de que, aunque estos niños muestran un pobre autoconcepto en lo referente a sus capacidades físicas o deportivas, el concepto que tienen de sí mismos en lo relativo a sus habilidades académicas es alto, a pesar de presentar muy frecuentemente dificultades en este área. La existencia de esta paradoja podría ser indicativa de que en estos niños existe un déficit en metacognición [288], una de las FFEE, considerada un metaproceso que se encarga de conocer y autorregular los propios procesos mentales básicos. En cualquier caso, el impacto de las alteraciones ejecutivas sobre el autoconcepto no está del todo esclarecido, siendo necesario estudiarlo más en detalle en futuros estudios.

1.4.7. DIFICULTADES DEL APRENDIZAJE.

El término de Dificultades del Aprendizaje (Learning Disabilities: LD) hace referencia a un conjunto heterogéneo de problemas de diferente índole que pueden derivar tanto de factores genéticos (con una heredabilidad de 0,5 [291]) como ambientales, ya sean prenatales, perinatales o postnatales, asociados al desarrollo del cerebro o a una lesión adquirida, o por ejemplo, también, a una pobre estimulación ambiental. Constituyen un campo complejo y controvertido, todavía en proceso de consolidación, con múltiples teorías contrapuestas, que dan lugar a diferentes criterios y procedimientos diagnósticos

asociados, a su vez, a múltiples modalidades de intervención [291].

Históricamente, las diferentes definiciones de LD hay que contextualizarlas en una red de intereses, tendencias y conocimientos, procedentes del ámbito educativo, científico, político y cultural [292, 293]. Desde 1975 hasta 2004, la definición oficial de las Dificultades Específicas del Aprendizaje (Specific Learning Disabilities: SLD) en USA, se basaba en la discrepancia entre la capacidad intelectual del niño, habitualmente operativizada mediante la puntuación de Cociente Intelectual (CI), y la ejecución en tareas académicas, evaluadas mediante procedimientos estandarizados [294].

El “criterio de la discrepancia” (capacidad-ejecución) pretendía servir para diferenciar los niños con dificultades para aprender, que se suponía que, debido a su habilidad intelectual general, podrían beneficiarse de una intervención educativa específica, de aquellos otros niños, considerados “lentos”, que no se beneficiarían de este tipo de intervenciones, y cuyo rendimiento académico permanecería de manera continuada por debajo del de sus iguales. Sin embargo, el criterio de la discrepancia no ha servido para el propósito para el que inicialmente se pensó, planteándose las siguientes críticas:

A. La investigación no ha encontrado diferencias consistentes y estadísticamente significativas entre los niños con y sin discrepancia habilidad-ejecución, ni en la naturaleza y severidad de las LD, ni en la respuesta a las intervenciones educativas específicas [295].

B. El criterio de la discrepancia no aporta información ni sobre la naturaleza, ni sobre la severidad de las SLD de un niño concreto y, por lo tanto, no es útil para orientar su tratamiento [296].

C. A menudo, las intervenciones se posponían durante años hasta que el niño presentaba una ejecución en los test de rendimiento académico por debajo de su habilidad (CI), con la consiguiente pérdida de eficacia de las intervenciones educativas debido a la elevada edad del niño [296].

D. Los niños que tienen dificultades en habilidades tempranas de aprendizaje, específicamente aquellos con dificultades lingüísticas, pueden obtener puntuaciones bajas tanto en los test que miden el CI (capacidad), como en los de ejecución académica, no

evidenciando discrepancia y, por lo tanto, no movilizandolos recursos educativos que necesita [295].

E. La magnitud de la discrepancia capacidad-ejecución en los niños que presentan SLD, según el criterio de la discrepancia, no es estable a lo largo del tiempo, y varía en función de aspectos tales como la maduración, nivel de instrucción, cambios en la naturaleza de las habilidades medidas, etc. [295].

En la reforma del año 2004 del Decreto Federal Americano de Educación sobre los Individuos con Dificultades (IDEA-2004) se elimina explícitamente el “criterio de la discrepancia” de la definición de SLD. Además, se enfatiza la respuesta del niño a la intervención como criterio para definir el estatus de éste con respecto a las SLD [297]. Estos cambios suponen un gran impacto en cómo, al menos en los Estados Unidos, las SLD son definidas, identificadas y tratadas, así como en la investigación epidemiológica, etiológica y sobre la eficacia de las intervenciones.

La nueva definición del IDEA-2004 contempla criterios específicos de inclusión y exclusión para los SLD (Tabla 10).

Tabla 10. Definición de SLD (IDEA-2004) *

A. EN GENERAL:

El término “dificultades específicas del aprendizaje” (SLD) implica una alteración en uno a más de los procesos psicológicos básicos implicados en el entendimiento o uso del lenguaje, bien sea hablado o escrito. Tales alteraciones pueden manifestarse como una deficiente habilidad para escuchar, pensar, hablar, leer, escribir, deletrear, o realizar cálculos matemáticos.

B. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

El término SLD incluye condiciones tales como déficits perceptivos, daño cerebral, disfunción cerebral mínima, dislexia y afasia evolutiva.

C. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

El término SLD no incluye problemas del aprendizaje que son secundarios a alteraciones sensoriales (visuales o auditivas), trastornos motores, retraso mental, alteraciones emocionales, o a condiciones ambientales, culturales o económicas adversas.

* Adaptado de Wills (2007) [294].

Sin embargo, el DSM-IV-TR [202], editado en el año 2000, sigue utilizando el “criterio de la discrepancia” para definir los trastornos del aprendizaje. En él se distinguen cuatro tipos: lectura, escritura, cálculo y no especificado. Éstos se caracterizan porque el individuo presenta un rendimiento en estas tareas, evaluado mediante pruebas normalizadas, sustancialmente por debajo de lo esperado para su edad, cociente intelectual y nivel de escolarización.

Existen muchas teorías sobre cuáles son los procesos cognitivos que subyacen a las LDs [291]. Por ejemplo, Naglieri y Das [298], basados en el modelo PASS de Luria de procesamiento intelectual, distinguen cuatro procesos básicos necesarios para realizar un aprendizaje eficaz: planificación, atención, procesamiento simultáneo y procesamiento secuencial. Los autores relacionan el déficit en planificación y atención con el diagnóstico de TDAH, la alteración aislada en planificación con las LDs de las matemáticas, y los problemas con el procesamiento secuencial estarían relacionados con las LDs de la lectura basadas en el procesamiento fonológico [299].

En la actualidad, existe un amplio consenso en distinguir dos grupos de habilidades cognitivas (procesos) necesarias para realizar un aprendizaje eficaz [291]:

A. PROCESOS AUDITIVO-VERBALES.

Las alteraciones en estos procesos dan lugar a las ***Dificultades del Aprendizaje Basadas en el Lenguaje*** (Language Based Learning Disabilities: LBLD). El principal proceso afectado es el *procesamiento fonológico* (conciencia fonológica), que es responsable de la discriminación auditiva verbal [300-303], y que, a su vez, ha sido relacionado con alteraciones en la capacidad para *procesar la información secuencialmente* [298]. La consecuencia principal es la afectación del aprendizaje de la lectura, aunque también pueden estar alteradas otras habilidades basadas en el lenguaje como la comprensión del lenguaje, el aprendizaje verbal secuencial (de letras, dígitos, palabras o frases), el razonamiento abstracto verbal, la escritura, la ortografía, etc.

B. PROCESOS VISOMOTORES.

Las alteraciones en estos procesos dan lugar a ***Dificultades del Aprendizaje No***

Verbal (Nonverbal Learning Disabilities: NLD) [301, 304]. Las NLD se caracterizan por presentar déficits en las habilidades de procesamiento perceptivo táctil y visual, de organización visoespacial, psicomotoras y grafomotoras [305]. También pueden evidenciarse déficits en la atención visual a los detalles, en el aprendizaje visual serial, el razonamiento abstracto no verbal, la aritmética, y la conciencia y juicio social [291, 306]. Finalmente, se cree que estos niños tienen mayor probabilidad de sufrir alteraciones de tipo internalizante, como la depresión o la ansiedad, si bien, no está claro si éstas son parte del patrón de NLD o son secundarias a éste [291].

En la **Tabla 11** se presenta un modelo de conceptualización de estas habilidades académicas, categorizándolas según los procesos subyacentes (auditivo-verbales o visomotores), y distinguiendo dos niveles (conceptual y rutinario/automático).

Tabla 11. Modelo de conceptualización de las habilidades académicas *

AUDITIVO-VERBALES	VISOMOTORES
CONCEPTUAL	
HH. conceptuales verbales	HH conceptuales no verbales
ROUTINARIO/AUTOMÁTICO	
Percepción auditivo-verbal	Percepción visual y táctil
Aprendizaje y recuperación auditivo-verbal secuencial automática	Organización visoespacial e integración no verbal
HH motoras auditivo-verbales	Aprendizaje y recuperación visual secuencial automático
	Secuenciación motora y control motor fino

* Adaptado de Goldstein et al. (2011) [291].

El TDAH es el trastorno más frecuente comórbido con las LDs. La mayoría de los estudios, como el de Shaywitz y Shawitz (1987) [259] coinciden en señalar una comorbilidad que varía, dependiendo de los criterios diagnósticos empleados, entre el 30 y 40%. Como se mencionó antes, hay estudios que encuentran que el 20-30% de los niños con TDAH desarrolla una *dificultad del aprendizaje basada en el lenguaje* [269].

Aunque ha existido cierta controversia sobre si las LDs y el TDAH son trastornos diferentes, o bien, ambos son manifestaciones distintas derivadas de una misma causa subyacente [307], existen sólidas evidencias que llevan a la mayoría de los autores a considerarlos trastornos diferentes [247, 301, 308-311].

En la actualidad está ampliamente asumido que el TDAH es comórbido con los LDs en mayor grado que lo son otras alteraciones psicopatológicas [291]. Las dificultades en el ajuste psicosocial son consideradas frecuentemente la mayor manifestación socio-emocional de las LDs [312]. Por otra parte, aunque no se ha demostrado una relación causal, se ha encontrado que los adolescentes con LD tienen estadísticamente un mayor riesgo de presentar delincuencia juvenil y abuso de sustancias [313]. Esta susceptibilidad de los jóvenes con LD se ha relacionado con su impulsividad, y sus déficits en percepción y juicio social, además de con la baja autoestima y el estrés derivados del fracaso, la frustración y la estigmatización social asociados a sus LDs [314-316]. Por lo tanto, las alteraciones psicopatológicas comorbidas con las LDs pueden ser consideradas como el resultado de la acción de múltiples mecanismos directos e indirectos. La **Tabla 12** recoge algunos de estos mecanismos:

Tabla 12. Mecanismos explicativos de las alteraciones psicopatológicas y emocionales comorbidas con las LDs *

-
- A.** Alteraciones temperamentales o de personalidad asociadas a un anormal desarrollo o daño cerebral.
 - B.** Alteraciones conductuales derivadas directamente de la actividad anormal del cerebro.
 - C.** La exposición excesiva al fracaso, la frustración y la estigmatización social debido a las dificultades propias de las LDs.
 - D.** La reacción del propio individuo ante sus dificultades y el efecto que produce sobre su autoestima y sus capacidades de afrontamiento y nivel de competencia.
 - E.** Reacciones familiares contraproducentes que van desde la sobreprotección al rechazo.
 - F.** El posible efecto adverso del abordaje psicopedagógico de las LDs que puede restringir el nivel de actividades del individuo e interferir en el proceso normal de socialización.
-

* Adaptado de Hooper y Olley (1996) [312].

Respecto a la comorbilidad de las LDs, hay que tener en cuenta que un subtipo de LD puede ser entendido como comórbido de otro. En este sentido, las LD de la lectura pueden ser entendidas como un déficit primario asociado a alteraciones secundarias en otras áreas como la escritura. Además es posible que dos patrones distintos de LDs co-ocurran (p. ej. LBLD y NLD) debido a la existencia de anomalías del funcionamiento cerebral en distintas regiones cerebrales. Aún más, es posible la co-ocurrencia de dos déficits académicos debido a la disfunción de un mecanismo compartido de procesamiento de la información que impide la adquisición de ambas habilidades (p. ej. las habilidades matemáticas y las de lectura) [317].

Finalmente, hay que tener en cuenta que las LDs deben también ser consideradas en relación a otros trastornos genéticos y a factores teratógenos. Por ejemplo, el Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Turner, Síndrome del X frágil, Síndrome de Tourette, y la NF1 son alteraciones cromosómicas y genéticas que frecuentemente cursan con LDs [291].

Dada la amplitud y severidad de las alteraciones cognitivas relacionadas con la NF1 no es de extrañar que los niños con esta enfermedad tengan un elevado riesgo de presentar un bajo rendimiento escolar y Dificultades del Aprendizaje (Learning Disabilities – LD).

Las primeras investigaciones sobre el perfil cognitivo de los pacientes con NF1 centraron su atención en el estudio de las NLD que presentaban éstos. Aunque los niños con NF1 tienen una alta frecuencia de NLD, hoy en día existe un amplio consenso respecto a la existencia también de dificultades del lenguaje. Cuando los niños con NF1 son comparados con sus hermanos sanos o con la población general, se evidencian déficits en matemáticas, lectura de palabras, comprensión lectora, y ortografía [198, 318, 319].

La prevalencia de los LD en la población general se sitúa entre el 2% y el 10%, dependiendo de la naturaleza de la evaluación y la definición aplicada [202]. La prevalencia en los niños con NF1 oscila entre el 20% y el 70% [320, 321], esto es, entre 2 y 35 veces más que en la población general. La amplitud de este rango se debe a que los diferentes estudios no han utilizado una misma interpretación de esta definición. Mientras que unos estudios utilizan para el diagnóstico el rendimiento absoluto, otros lo basan en la

discrepancia entre el CI y el rendimiento académico (p. ej. [198]). Estas discrepancias han llevado a Hyman et al. a realizar la distinción entre **Dificultades Específicas del Aprendizaje** (Specific Learning Disabilities – SLD) y **Dificultades Generales del Aprendizaje** (General Learning Disabilities – GLD). Las SLD se caracterizarían por presentar LD en presencia de un CI dentro del rango de la normalidad. Por su parte, las GLD estarían asociadas a un CI y un rendimiento académico, ambos por debajo de la media en al menos en 1 SD. Estos investigadores informaron de que el 20% de su cohorte de 81 niños con NF1 presentaban SLD, el 32% GLD y un 48% un rendimiento académico normal. Además, observaron que existía un importante efecto de género en el grupo que padecía SLD: 15 de los 16 niños con SLD eran varones. Por lo tanto, parece que los varones con NF1, y no así las mujeres, tienen mayor riesgo de presentar SLD que los individuos de la población general [321].

Es importante discriminar y entender las causas subyacentes a estos tipos de LD (lectura, escritura y cálculo), para poder implementar abordajes terapéuticos y psicopedagógicos específicos, tanto al LD como al niño. Sin embargo, se sabe muy poco respecto a la relación entre los déficits cognitivos y las dificultades del aprendizaje en niños con NF1 [21].

En la actualidad no existen estudios que hayan investigado la eficacia de las intervenciones terapéuticas y psicopedagógicas en los niños con NF1 que presenten también LD [21]. Desde el punto de vista clínico, no existen datos que indiquen que las técnicas de abordaje de los LD en esta población hayan de diferir de las empleadas en la población general con déficits semejantes [205]. Como sucedía en relación al TDAH, el tratamiento que ha resultado eficaz en el abordaje clínico de las LD en la población general podría también serlo en la población NF1. En cualquier caso, se hace imprescindible generar un cuerpo de investigación a este respecto.

1.5. PERSPECTIVA EVOLUTIVA DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS.

La mayoría de los estudios que han investigado las alteraciones cognitivas de los niños con NF1 se han centrado en muestras con edades comprendidas entre los 6 y 16 años. Por lo tanto, en la actualidad se sabe poco en relación al desarrollo cognitivo de niños pequeños (menores de 6 años) con NF1. Sólo dos estudios han investigado con esta población.

Legius et al. [208] agruparon la muestra de niños con NF1 en tres rangos de edad: 17 meses-4 años (n=7), 4-6 años (n=7), y 6-16 años (n=31). De los niños más pequeños (17 meses-4 años), 6 mostraban retraso en la adquisición del lenguaje y de las habilidades motoras; 4 de ellos exhibían retrasos leves del desarrollo. Los niños de 4 a 6 años presentaron un rendimiento cognitivo general dentro del rango de la normalidad, con unas habilidades verbales significativamente mejores que las no verbales. Tres de estos niños recibían apoyo extraescolar; dos mostraron trastornos del lenguaje; y también se detectaron dificultades atencionales.

El otro estudio mencionado es el realizado por Samango-Sprouse et al. [322]. Evaluaron a 90 niños pequeños con NF1, encontrando déficits en habilidades cognitivas, así como un desarrollo anormal en las habilidades neuromotoras y perceptivo-motoras. En la resolución de problemas estos niños eran descritos como monocromáticos (p. ej. tendiendo a utilizar solamente una estrategia) y presentaban un estilo de interacción pasivo.

Teniendo en cuenta los resultados de ambos estudios, podemos concluir que los niños con NF1 presentan alteraciones cognitivas desde muy temprano, y que estos déficits son similares a los encontrados en niños mayores (edad escolar). Aunque estos dos estudios señalan la presencia de retrasos en el desarrollo cognitivo de los niños pequeños, la trayectoria de los déficits observados no está clara.

En la actualidad, Payne y North [21], están realizando un estudio longitudinal con una cohorte de niños muy jóvenes (de 5 a 40 meses) diagnosticados de NF1 con el

objetivo de esclarecer cómo los retrasos en el desarrollo cognitivo identificados evolucionan a lo largo del tiempo, además de identificar variables predictoras tempranas que permitan pronosticar un posible fracaso académico en el futuro.

La evaluación temprana de estos niños, aparte de permitir la pronta identificación de los déficits cognitivos y la implementación de estrategias terapéuticas específicas y preventivas, sirve para mejorar el conocimiento del curso evolutivo de las alteraciones cognitivas de los niños con NF1.

Existen pocos estudios que se centren en el funcionamiento cognitivo de pacientes adultos con NF1. Aunque los datos procedentes de los primeros estudios transversales [323] apuntaban a una mejoría evolutiva de las alteraciones cognitivas con el paso de los años, investigaciones posteriores evidenciaron un perfil cognitivo estable. El único estudio longitudinal hasta la fecha que hace un seguimiento de pacientes con NF1 desde la infancia hasta la edad adulta, es el llevado a cabo por Hyman et al. en 2003 [324]. Realizaron un seguimiento de 32 pacientes con NF1 y de 11 hermanos sanos (grupo control). La evaluación de línea base se realizó en la infancia, con una edad media 12,6 años, y la reevaluación se realizó 8 años después, con una edad media de 21,1 años. Concluyeron que no se produjo una mejoría en el rendimiento cognitivo con el paso de los años.

1.6. ETIOPATOGENIA DE LOS DÉFICITS COGNITIVOS.

La presencia de déficits cognitivos en la NF1 ha despertado el interés de muchos investigadores por las bases neurobiológicas del fenotipo cognitivo de la NF1. Sin embargo, se han encontrado pocos o ningún hallazgo consistente a este respecto. Por ejemplo, los datos demuestran que factores como el género, la presencia de macrocefalia, la severidad del cuadro clínico, o el tipo de mutación (familiar o esporádica) no correlacionan o predicen la disfunción cognitiva [198, 205].

La investigación reciente se ha centrado en estudiar la relación entre la disfunción cognitiva y las anomalías estructurales del cerebro, por un lado, y las alteraciones de las vías bioquímicas, como resultado de la pérdida de neurofibromina, por otro. A continuación se muestran las evidencias encontradas en ambas líneas de investigación.

1.6.1. ALTERACIONES ESTRUCTURALES.

Los resultados recientes de la investigación en el ámbito de la neuroimagen permiten profundizar en la relación cerebro-conducta en la NF1.

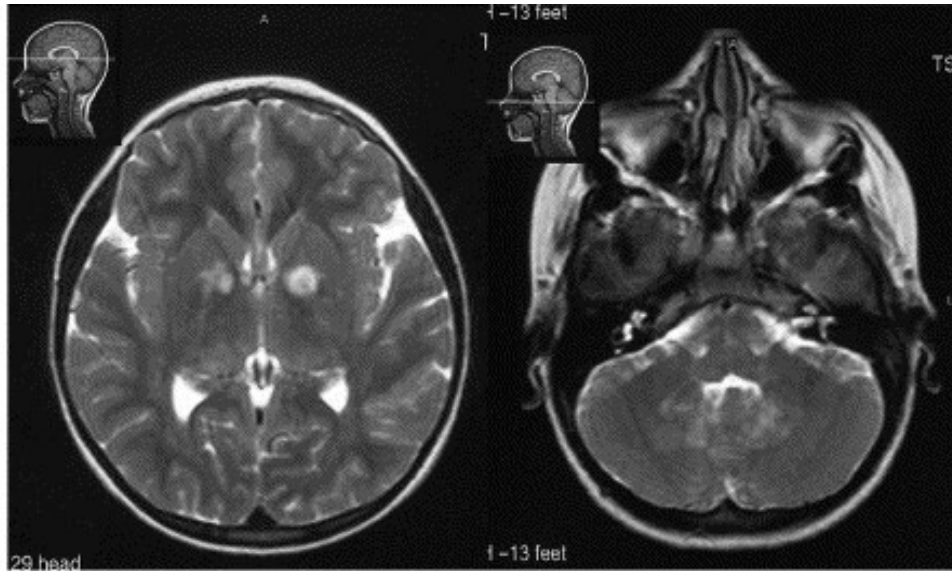
Uno de los hallazgos más robustos que se pueden encontrar en la literatura a este respecto es que los niños con NF1 tienen cerebros más grandes que sus iguales [325-327]. Este aumento del tamaño parece ser debido primariamente a un aumento del volumen de la sustancia blanca, sin embargo, existen evidencias que sugieren también el aumento del volumen de la sustancia gris en la parte posterior del cerebro [325]. Aunque existen muchos estudios que han encontrado correlaciones entre el volumen de la sustancia gris y el funcionamiento cognitivo, no se pueden sacar conclusiones firmes relativas a esta relación debido a la diversa naturaleza de las cuestiones investigadas [210, 325, 327].

Otras investigaciones se han centrado en la relación entre las anomalías neuroanatómicas y los déficits específicos característicos de la NF1. Por ejemplo, respecto al volumen del cuerpo calloso (CC), se ha encontrado que el volumen más grande del CC está asociado a una mayor severidad de los déficits visoespaciales y de las LDs [210], mientras que el volumen más pequeño está relacionado con una mayor gravedad de los problemas atencionales en niños que padecen NF1 y comórbidamente TDAH [216]. Billingsley et al. [224], examinando los correlatos neurales de las disfunciones del lenguaje y de la lectura en niños con NF1, han encontrado que éstos tienen un plano temporal más simétrico de lo habitual. Esta estructura se piensa que juega un papel muy importante en la conversión fonema-grafema, y es anormalmente simétrica en niños disléxicos de la población general.

Las hiperseñales en secuencia T2 (T2H) (también llamados unidentified bright

objects: UBOs) de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) son una signo característico de los niños con NF1, estando presentes en el 55-90% de éstos, aunque se ha sugerido que si se aumentara la sensibilidad de las técnicas de neuroimagen su presencia sería del 100% [328]. Las T2H en los individuos con NF1 tienden a desaparecer con la edad (a los 20 o 30 años) [203]. Frecuentemente están localizadas en el tálamo, ganglios basales, cerebelo, tronco encefálico, y sustancia blanca subcortical (Figura 23). Respecto a la naturaleza de las T2H, el sustrato patológico de éstas parece corresponder a procesos edematosos con desarrollo de áreas de vacuolización mielínica [329]. Por lo tanto, las T2H son un marcador radiológico de anomalías extensas de la sustancia blanca en los niños con NF1 [205, 330]. Aunque las T2H no están asociadas a efecto de masa, déficit neurológico focal o macrocefalia, ha existido un intenso debate sobre el peso que tienen éstas en el desarrollo de los déficits cognitivos. Existen muchos estudios que han encontrado asociaciones significativas entre la presencia de T2H y tener un CI más bajo (p. ej. [331, 332]), sin embargo otros trabajos descartan esta asociación [333, 334]. Las razones para que existan estos hallazgos contradictorios, posiblemente tengan que ver con la utilización de distintos criterios de inclusión, muestras pequeñas, variaciones en las edades de las diferentes cohortes, o a la utilización de diferentes métodos para cuantificar las T2H [21]. Los tres trabajos que han estudiado la relación entre la localización de las T2H y la presencia de déficits cognitivos han encontrado una relación consistente entre la presencia de T2H en el tálamo y la obtención de un CI más bajo [326, 335, 336]. Hyman et al. [336] han informado que aunque la presencia y el número de T2H no esté asociado a la puntuación en CI, la existencia de T2H discretas en el tálamo sí lo está con el desarrollo de alteraciones cognitivas severas y generalizadas. Por lo tanto, es la localización específica de las T2H, más que la presencia o el número de éstas, lo que puede estar más precisamente asociado a un CI más bajo. En este sentido, la aparente relación entre la presencia de T2H en el tálamo y el desarrollo de alteraciones cognitivas es coherente con los hallazgos previos que relacionan la existencia de tumores, traumas o infartos en el tálamo con el desarrollo de déficits en habilidades visoespaciales, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y atención [21]. Se ha llegado a sugerir que la existencia de T2H en la infancia son el mejor predictor de la presencia de disfunciones cognitivas en la edad adulta, sin embargo, esto es incoherente con el hecho de que las T2H tienden a desaparecer con la edad [324]. En cualquier caso, el debate a este respecto continúa abierto.

Figura 23. UBOS en Globos Pálidos bilaterales y Sustancia Blanca Cerebelar.



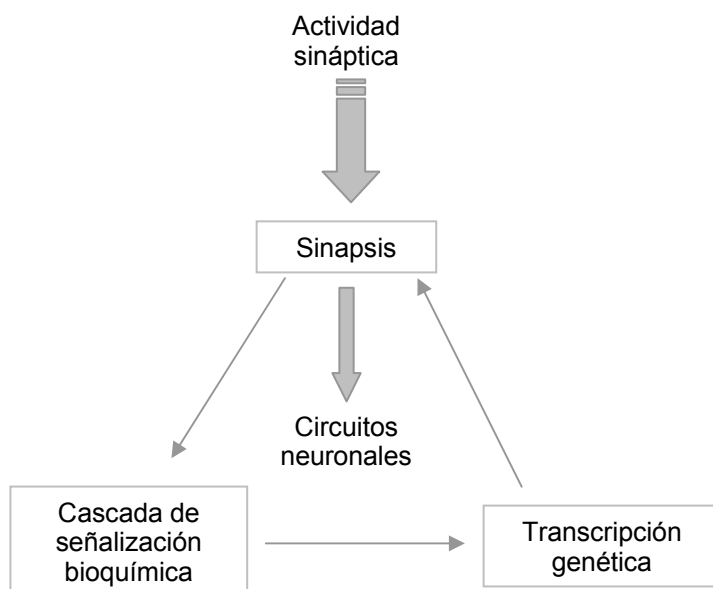
1.6.2. ALTERACIONES EN LA NEUROPLASTICIDAD.

Dado que el comportamiento es una función del cerebro, el aprendizaje debe producir cambios en éste para así poder modificar el comportamiento, lo que nos permite adaptarnos y dar respuesta a las demandas de un entorno cambiante. Esto es posible gracias a una propiedad del cerebro, la *neuroplasticidad*.

El término *plasticidad* procede del griego “*plaistikos*” que significa “moldeable”. La neuroplasticidad, también denominada plasticidad sináptica, plasticidad neural, o plasticidad cerebral, es la capacidad del cerebro para aprender, recordar y olvidar, así como para reorganizarse y recuperarse tras una lesión [337]. Los niños, debido a que su cerebro está en desarrollo, tienen una mayor neuroplasticidad que los adultos [338, 339]. Los mecanismos implicados en la neuroplasticidad infantil son la *neurogénesis* (en regiones específicas del cerebro), la *apoptosis* (muerte celular programada), la *proliferación* y *poda de sinapsis*, y el *cambio dependiente-de-actividad de la eficacia sináptica* [340-342].

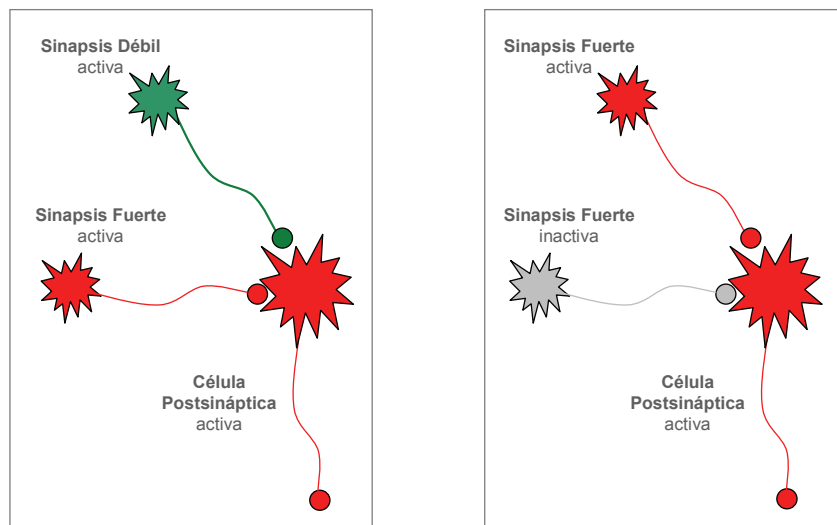
La neuroplasticidad asociada al aprendizaje y la memoria, así como a la reorganización de los circuitos neuronales tras una lesión, al igual que sucede en los modelos animales [343-347], está promovida por cambios dependientes-de-actividad en las sinapsis y/o los circuitos neuronales, que están mediados por *cascadas de señalización bioquímica* intraneuronales que vinculan la actividad sináptica con los procesos de transcripción genética en el núcleo (Figura 24) [338].

Figura 24. Neuroplasticidad dependiente-de-actividad
Adaptado de Johnston, M. V. (2004) [338]



Por lo tanto, la sinapsis no es un proceso rígido sino que cambia a lo largo del tiempo (sinapsis dinámica) dependiendo del historial reciente de actividad de la célula presináptica, de la célula postsináptica o de ambas. Por ejemplo, algunas sinapsis se pierden por falta de actividad, mientras que otras, aún siendo en principio débiles, se fortalecen porque se activan repetidamente a la vez que lo hacen otras sinapsis fuertes (Principio de Hebb) (Figura 25) [344].

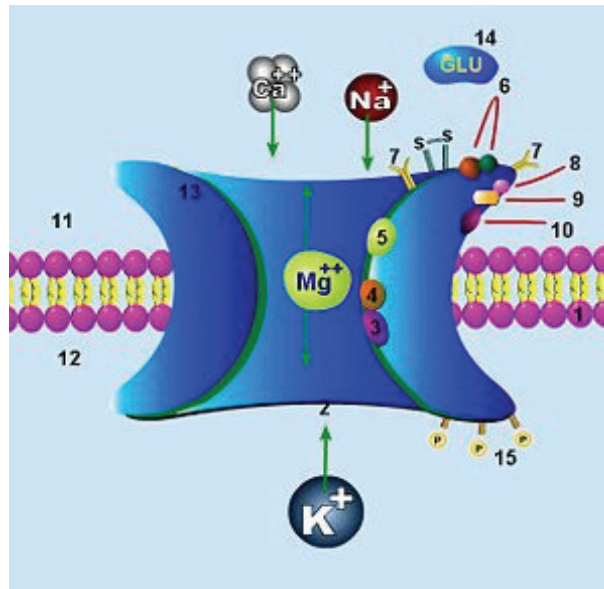
Figura 25. Principio de Hebb



La *eficacia sináptica* está determinada, en parte, por la probabilidad de liberación de neurotransmisor, siendo ésta continuamente modificada por la ocurrencia temporal de los potenciales de acción [343, 344]. Si bien otros neurotransmisores también influyen, los potenciales de acción vienen principalmente determinados por el balance de actividad entre las sinapsis excitatorias, que usan el glutamato como neurotransmisor, y las sinapsis inhibitorias, que usan el GABA (ácido gamma-aminobutírico). Existen dos tipos de receptores del glutamato que son especialmente importantes en los procesos de neuroplasticidad dependiente-de-actividad:

A. Receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). Son receptores ionotrópicos que están a la vez regulados por ligando (glutamato) y por voltaje. En situación de reposo este receptor permanece bloqueado por el Magnesio (Mg^{2+}) (Figura 26).

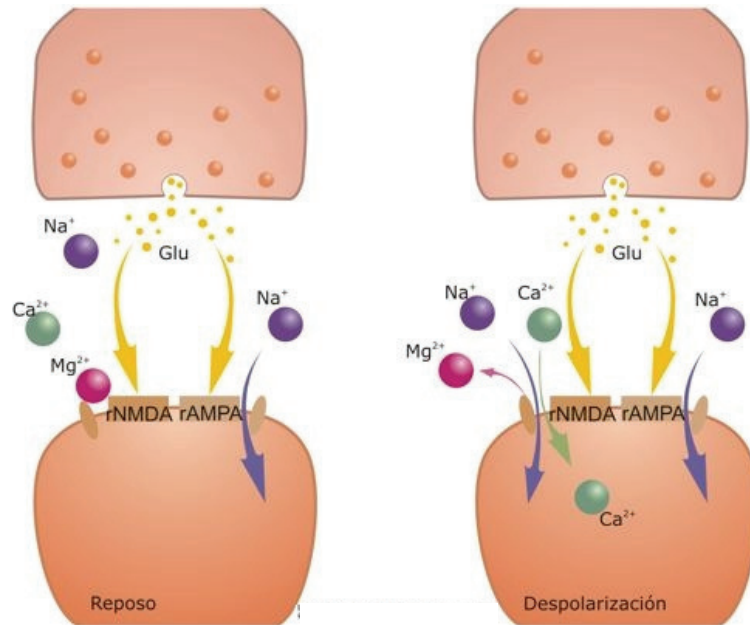
Figura 26. Receptor NMDA



B. Receptores AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico). Son un tipo de receptor ionotrópico No NMDA para el glutamato. Al activarse abren los canales iónicos propiciando una despolarización intensa de la membrana postsináptica (entrada de Na^{+}). Median la mayoría de la actividad excitatoria en el cerebro. El incremento del número de receptores AMPA está en la base de la Potenciación a Largo Plazo (PLP), una forma de mejora de la eficacia sináptica a largo plazo que se cree está en la base de los procesos de aprendizaje y memoria [348].

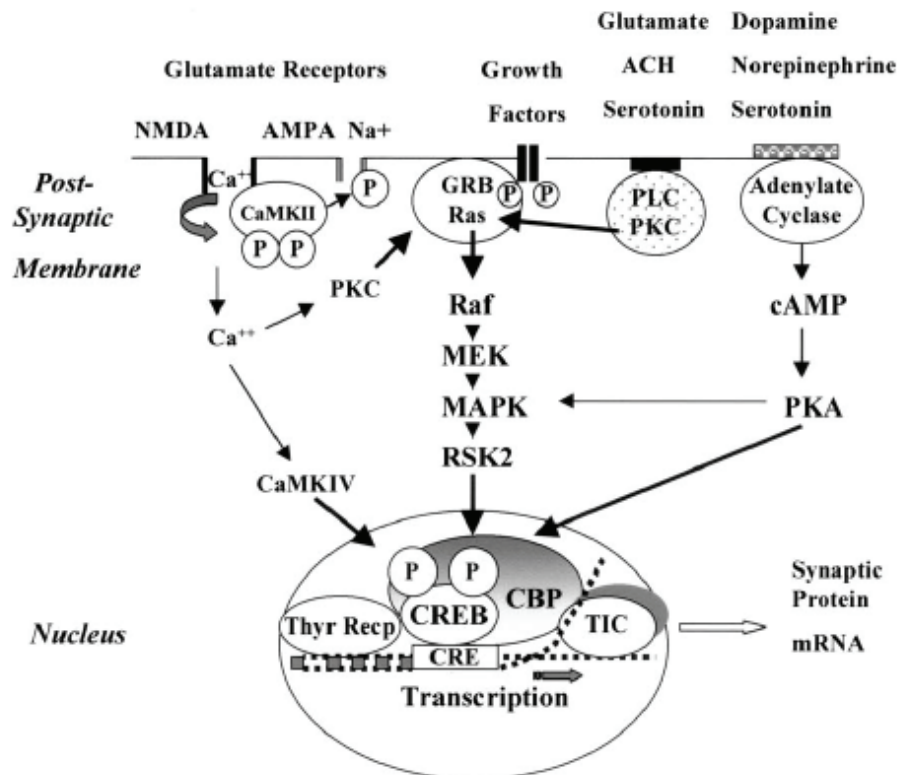
La activación repetida de los receptores AMPA provoca la despolarización de la membrana (postsináptica), liberando a los receptores NMDA del bloqueo del Mg^{2+} , permitiendo así que se abran los canales de Ca^{2+} asociados a éstos (Figura 27).

Figura 27. Acción conjunta de los receptores AMPA y NMDA.



El flujo de calcio que entra en la célula a través de los receptores NMDA juega un papel importante en la PLP, así como en la plasticidad de los circuitos neuronales, mediante la fosforilación de factores de transcripción (terceros mensajeros) como el CREB, y la activación de la cascada de señalización bioquímica Ras-MAPK (proteín-quinasas activadas por mitógenos) que provoca finalmente la transcripción genética en el núcleo [345, 346]. Así mismo, los factores de crecimiento, como el Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (BDNF), los receptores colinérgicos y serotoninérgicos, y los neurotransmisores que estimulan el adenilato ciclasa y la proteína-quinasa A (PKA), también juegan un papel en la transcripción genética implicada en la neuroplasticidad (Figura 28) [347].

Figura 28. Cascadas de señalización bioquímica para el aprendizaje y la memoria
Reproducido de Johnston, M. V. (2004) [338]



En el contexto del desarrollo cerebral normal y alterado se pueden distinguir cuatro tipos de neuroplasticidad [338]:

A. Neuroplasticidad adaptativa.

Se refiere a los cambios en las sinapsis y/o en los circuitos neuronales asociados al aprendizaje y la memoria, así como a la reorganización de éstos tras una lesión.

B. Neuroplasticidad alterada.

Se refiere a la alteración de las cascadas bioquímicas de señalización que median los procesos de aprendizaje y memoria, asociada a trastornos genéticos o adquiridos. En la **Tabla 13** se citan algunos de ellos.

Tabla 13. Trastornos pediátricos que alteran las cascadas bioquímicas de señalización que median los procesos de aprendizaje y memoria *

TRASTORNOS GENÉTICOS

NF1
 Síndrome de X frágil
 Esclerosis tuberosa tipo 2
 Enfermedad de Huntington
 Síndrome de Rett
 Síndrome de Coffin-Lowry
 Síndrome de Rubinstein-Taybi
 Retraso mental hereditario ligado al cromosoma X con talasemia α
 Síndrome de Aarskog (displasia faciogenital)
 Retraso mental no especificado debido a la mutación en PAK3

TRASTORNOS ADQUIRIDOS

Cretinismo
 Saturnismo (intoxicación por plomo)
 Encefalopatía hipóxico-isquémica
 Parálisis cerebral extrapiramidal

* Adaptado de Johnston, M. V. (2004) [338]

C. Neuroplasticidad excesiva.

Conduce a la conformación de circuitos nuevos y maladaptativos que causan trastornos neurológicos como las crisis parciales complejas que acompañan a la esclerosis mesial temporal o la distonía focal tras lesiones cerebrales perinatales [338].

D. Neuroplasticidad como vulnerabilidad.

Los mecanismos moleculares implicados en la neuroplasticidad, que son más eficaces en el cerebro en desarrollo que en el adulto, pueden hacer que éste sea especialmente vulnerable cuando dichos mecanismos son sobreactivados debido,

por ejemplo, a un fallo en el aporte energético, produciendo muerte neuronal por excitotoxicidad [349]. Las sinapsis glutamaérgicas que, como se ha visto antes, son básicas en los mecanismos de neuroplasticidad dependientes-de-actividad, también son especialmente vulnerables a los fallos en el aporte energético. Las bombas de recaptación del glutamato, aunque pueden activarse anaeróbicamente mediante glicólisis, dejan de funcionar cuando se restringe el aporte de glucosa debido a una reducción severa del flujo sanguíneo, lo que conlleva el aumento rápido de glutamato en la hendidura sináptica. Esta situación, unida a la despolarización de la membrana postsináptica inducida por hipoxia severa, provoca la apertura de los canales de calcio vinculados a los receptores NMDA. La entrada masiva de calcio en el interior de las células provoca su muerte por excitotoxicidad. Por lo tanto, el cerebro en desarrollo, cuyos receptores NMDA se abren más fácilmente que en el cerebro adulto, es especialmente vulnerable a las situaciones de fallo en el aporte energético [350].

Como se expuso antes, la neurofibromina, como proteína activadora de GTPasa de Ras [101, 102], inactiva la Ras. La pérdida parcial o total de neurofibromina, debida a la mutación del gen NF1, conlleva elevados niveles de Ras en estado activo (unido a GTP), lo que ha sido relacionado con gran parte del fenotipo asociado a la NF1 [103]. Las proteínas RAS controlan la activación de la cascada de señalización bioquímica Ras-MAPK, que es parte integrante de la fase tardía de la PLP [344]. Una regulación defectuosa de estas vías por parte de las proteínas RAS, derivada de la alteración en el nivel de neurofibromina, resultado de la mutación en el gen NF1, se ha sugerido que afecta al desarrollo neural, a los procesos de migración y apoptosis [203, 206, 224], así como los procesos de PLP que están en la base del aprendizaje y la memoria [351, 352]. Esta hipótesis puede explicar la ausencia de signos neurológicos focales a pesar de la presencia de disfunciones cognitivas [21].

El modelo de investigación con “ratones NF1 +/-” ha servido para examinar los correlatos cognitivos de la pérdida parcial o completa de neurofibromina derivada de la mutación heterocigótica (+/-) para el gen NF1. Es importante señalar que la forma humana de la neurofibromina y la del ratón son altamente homólogas (98% de similitud de secuencia), como también lo son las secuencias promotoras del gen, lo que sugiere que la

bioquímica de la proteína, así como la regulación transcripcional del gen, son similares entre ambas especies. El ratón NF1 +/- muestra alteraciones cognitivas y conductuales que recuerdan a las observadas en humanos. Se ha comprobado que estas alteraciones no están relacionadas con un incremento en la predisposición a desarrollar tumores ni tampoco con ninguna anomalía estructural del cerebro. Comparados con los miembros no afectados de la camada, los ratones NF1 +/- experimentan dificultades en tareas dependientes del hipocampo, como el aprendizaje visoespacial (en el laberinto de agua de Morris), así como en tareas atencionales y de coordinación motora. Sin embargo, otras formas de aprendizaje, como el condicionamiento clásico, permanecen intactas [353]. Además, la expresión fenotípica de las alteraciones cognitivas, al igual que sucede en los humanos, es variable: el 40-60% de ratones NF1 +/- presentan alteraciones cognitivas. Por último, los ratones que mostraban dificultades del aprendizaje en el laberinto de agua de Morris mejoraron su ejecución tras someterse a entrenamiento compensatorio [21, 353].

Aunque estos experimentos ya sugieren que el incremento de la actividad de las proteínas Ras puede ser responsable del fenotipo cognitivo del ratón NF1 +/-, esta hipótesis ha sido reforzada por los estudios que manipulan los niveles de Ras en ratones. Costa et al. [351] compararon la ejecución en el laberinto de agua de Morris de tres grupos de ratones: ratones NF1 +/-, ratones NF1 +/- modificados genéticamente para presentar bajos niveles de Ras (ratones NF1 +/-K-ras +/-), y ratones no afectados por NF1 (ratones salvajes). La ejecución de los ratones NF1 +/-K-ras +/- fue equivalente a la realizada por el grupo de ratones salvajes, lo que sugiere que las dificultades en el aprendizaje que presentaban los ratones NF1 +/- pueden ser causadas por una actividad excesiva de las proteínas Ras.

También se ha estudiado la ejecución de los ratones NF1 +/- antes y después de disminuir farmacológicamente los niveles de proteínas Ras. Li et al. [354] administraron lovastatina a ratones NF1 +/- . La lovastatina es un fármaco miembro de la familia de las estatinas, usado para reducir el colesterol en el tratamiento de las hiperlipidemias, que tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y disminuir la isoprenilación de las proteínas p21ras. Compararon la ejecución de los ratones NF1 +/- sometidos a tratamiento con la de un grupo de ratones NF1 +/- control placebo. Después de varios días de tratamiento los ratones NF1 +/- tratados con lovastatina mostraron una ejecución mejor

que los ratones del grupo placebo en tareas atencionales y de aprendizaje visoespacial. Además, el examen histológico mostró que la lovastatina también restauró los defectos en la PLP, que como se dijo antes, sustenta los procesos de aprendizaje y memoria [355]. Estos resultados evidencian que la modulación de las proteínas Ras es esencial para mejorar el rendimiento en ratones NF1 +/-, y abren la puerta para el potencial desarrollo de tratamientos para la NF1 en humanos [21].

1.7. MANEJO CLÍNICO.

En la Tabla 14 se sintetizan las recomendaciones de evaluación y seguimiento clínico para niños con NF1 de la American Academy of Pediatrics [160, 356].

Tabla 14. Guía de evaluación y seguimiento de niños con NF1 *

	Prenatal	De 1 mes a 1 año				
		Neonato	2-3 meses	4-5 meses	6-8 meses	9-11 meses
DIAGNÓSTICO						
Análisis de ADN	X ^b					
Revisión del fenotipo	X ^c	X				
Consejo genético	X ^c	X				
OPCIONES REPRODUCTIVAS PARA PADRES						
Adopción/finalización	X					
Planificación reproductiva futura		X				

	Prenatal	De 1 mes a 1 año				
		Neonato	2-3 meses	4-5 meses	6-8 meses	9-11 meses
ORIENTACIÓN ANTICIPADA						
Soporte familiar	X	X	X	X	X	X
Grupos de apoyo	X	X	X			
Planificación a largo plazo	X	X				
Temas sexuales y reproductivos						
EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO MÉDICO^e						
Crecimiento		O	O	O	O	O
Presión sanguínea		O	O	O	O	O
Examen cutáneo		O	O	O	O	O
Examen óseo/escoliosis		O	O	O	O	O
Examen neurológico		O	O	O	O	O
Cribado visual		S/O	S/O	S/O	S/O	S/O
Cribado auditivo		S	S	S	S	S
Maduración sexual						
EXAMEN DIAGNÓSTICO POR NEUROIMAGEN						
EVALUACIÓN PSICOSOCIAL						
Desarrollo y conducta		S/O	S/O	S/O	S/O	S/O
Funcionamiento preescolar						
Adaptación y ejecución escolar						
Ajuste psicológico y social						
Relaciones intrafamiliares		S			S	

Tabla 14. Guía de evaluación y seguimiento de niños con NF1 (continuación) *

De 1 a 5 años						
	12-14 meses	15-17 meses	18-23 meses	2 años	3 años ^a	4 años ^a
DIAGNÓSTICO						
Análisis de ADN						
Revisión del fenotipo						
Consejo genético						
OPCIONES REPRODUCTIVAS PARA PADRES						
Adopción/finalización						
Planificación reproductiva futura	X			X		
ORIENTACIÓN ANTICIPADA						
Soporte familiar	X	X	X	X	X	X
Grupos de apoyo	X					
Planificación a largo plazo	X					
Temas sexuales y reproductivos						
EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO MÉDICO^e						
Crecimiento	O	O	O	O	O	O
Presión sanguínea	O	O	O	O	O	O
Examen cutáneo	O	O	O	O	O	O
Examen óseo/escoliosis	O	O	O	O	O	O
Examen neurológico	O	O	O	O	O	O
Cribado visual	S/O ^f	S	S	S/O ^f	S/O ^f	S/O ^f
Cribado auditivo	S/O ^f	S	S	S	S	S/O ^f
Maduración sexual						
EXAMEN DIAGNÓSTICO POR NEUROIMAGEN^e						
EVALUACIÓN PSICOSOCIAL						
Desarrollo y conducta	S/O	S/O	S/O	S/O	S/O	S/O
Funcionamiento preescolar					S	S
Adaptación y ejecución escolar						
Ajuste psicológico y social	S	S	S	S	S	S
Relaciones intrafamiliares	S	S	S	S	S	S

Tabla 14. Guía de evaluación y seguimiento de niños con NF1 (continuación) *

	De 5 a 13 años, anual ^a	De 13 a 21 años, anual ^a
DIAGNÓSTICO		
Análisis de ADN		
Revisión del fenotipo		X ^d
Consejo genético		
OPCIONES REPRODUCTIVAS PARA PADRES		
Adopción/finalización		
Planificación reproductiva futura	X ^d	
ORIENTACIÓN ANTICIPADA		
Soporte familiar	X	X
Grupos de apoyo	X ^d	X ^d
Planificación a largo plazo	X ^d	X ^d
Temas sexuales y reproductivos	X ^d	X
EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO MÉDICO^e		
Crecimiento	O	O
Presión sanguínea	O	O
Examen cutáneo	O	O
Examen óseo/escoliosis	O	O
Examen neurológico	O	O
Cribado visual	O	O
Cribado auditivo	S/O ^f	S/O ^f
Maduración sexual	S/O	S/O
	O	O
EXAMEN DIAGNÓSTICO POR NEUROIMAGEN^e		
EVALUACIÓN PSICOSOCIAL		
Desarrollo y conducta	S/O	S/O
Funcionamiento preescolar		
Adaptación y ejecución escolar	S/O	S/O
Ajuste psicológico y social	S	S
Relaciones intrafamiliares	S	S

* Adaptado de [160, 356].

X: realizar; S: subjetivo, por la historia; O: objetivo, mediante métodos de prueba estandarizados.

^a Visitas de asesoramiento semestral, tal como se indica.^b Ver "discusión".^c O en el momento del diagnóstico.^d Una vez en este periodo.^e Según sea necesario en función de alteraciones o nuevos signos.^f Derivar al subespecialista.

1.8. NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA EN LA NF1.

La Neuropsicología Clínica es la disciplina sanitaria que se centra en el estudio de la relación cerebro-conducta. Supone la aceptación de la idea de que el cerebro, que es moldeado por la experiencia, trabajando como una red interdependiente sistémica controla y es responsable en su totalidad de la conducta [357]. La Neuropsicología Clínica Infantil, por su parte, consiste en el estudio de la relación cerebro-conducta en el contexto dinámico de un cerebro en desarrollo. En este sentido, las lesiones cerebrales pueden conllevar la alteración del proceso normal de desarrollo [358]. De hecho, la relación cerebro-conducta en un niño en desarrollo es cualitativa y cuantitativamente distinta de la existente en un adulto [359].

La **Tabla 15** sintetiza algunas de las posibles funciones del Neuropsicólogo Clínico Infantil en relación a la NF1:

Tabla 15. Funciones clínicas del Neuropsicólogo Infantil en el contexto de una Unidad Específica de NF1 en el ámbito hospitalario español *

VALORACIÓN INICIAL NEUROPSICOLÓGICA Y PSICOPATOLÓGICA, permitiría:

- Definir el Perfil Neuropsicológico de Línea Base, lo que contribuye a mejorar el conocimiento de la condición neurológica del niño, proporcionando información detallada sobre las Habilidades Cognitivas Superiores.
 - Estudiar, definir e identificar Subtipos Neuropsicológicos asociados a la NF1 en función del endofenotipo y de las alteraciones en RMN.
 - Evaluar y, en su caso, diagnosticar posibles Alteraciones Psicopatológicas comórbidas o secundarias a la condición médica, en especial el TDAH por su elevada prevalencia.
 - Evaluar el nivel de adaptación funcional y psicosocial del niño, así como su entorno sociofamiliar y calidad de vida.
 - Ayudar a tomar decisiones, cuando fuera necesario, relativas a la indicación del tratamiento o intervención más adecuado y/o derivación.
 - Orientar las necesidades educativas del niño (EOEP, PT y AL).
-

EVALUACIONES DE SEGUIMIENTO, permiten:

- Evaluar el curso evolutivo natural de la condición neurológica.
- Realizar Evaluaciones de Control, que ayuden a tomar decisiones, cuando sea necesario monitorizar los cambios neuropsicológicos en relación al tratamiento farmacológico y/o psico-educativo.

* Tomado de Espejo-Saavedra, J. M. (2011) [360].

A continuación se enuncian algunas directrices útiles para realizar una evaluación neuropsicológica pediátrica [226, 357, 358, 361-367]:

A. La evaluación neuropsicológica pediátrica requiere del manejo e interpretación, en función de la edad del niño y su estadio evolutivo, así como de su condición médica, de información procedente de múltiples fuentes (niño, padres, profesores, médicos, etc.), obtenida por múltiples medios (entrevista, observación, cuestionarios, test neuropsicológicos, historia clínica, etc.), referente a múltiples dimensiones (biológica, cognitiva, conductual, emocional, de personalidad, interactivo-relacional, adaptativa, y ambiental), y en relación a múltiples contextos (familiar, académico, juego, amistad, etc.).

B. Dado que la capacidad atencional de los niños es muy variable, sobre todo la de los más pequeños, y que ésta puede interferir en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas, es fundamental atender durante el proceso de evaluación a las señales de fatiga que pudieran aparecer, y que en el niño pueden expresarse como rechazo a realizar una tarea. Es por ello que el proceso de evaluación se ha de dividir en múltiples sesiones con el niño, dependiendo de la edad de éste, de su capacidad para sostener la atención y de su resistencia a la fatiga.

C. Deben ser evaluadas todas, o al menos una mayoría significativa, de las habilidades académicas y de las habilidades de procesamiento de la información de orden superior. La evaluación neuropsicología infantil, a diferencia de lo que ocurre con adultos, ha de aplicar protocolos extensos dado que, incluso ante la presencia de daño o patología focal, los procesos de reorganización cerebral propios del cerebro en desarrollo pueden conllevar alteraciones en funciones que en principio se supone no estarían afectadas dada

la localización de la lesión.

D. La evaluación debe mostrar la eficacia relativa de las funciones cerebrales en relación a tres ejes: izquierdo-derecho, anterior-posterior y cortical-subcortical. Algunas de las funciones o tipo de procesamiento asociados a estos ejes son:

Izquierdo: procesamiento analítico-secuencial; funciones lingüísticas.

Derecho: procesamiento holístico; habilidades no verbales.

Anterior: funciones ejecutivas; procesamiento motor.

Posterior: recepción, codificación y almacenamiento de información.

Cortical: sistemas funcionales de orden superior específicos de dominio (p. ej. funciones lingüísticas o percepción visual).

Subcorticales: funciones no específicas (p. ej. atención, procesamiento emocional o motivacional).

F. La evaluación debe detectar e identificar tanto déficits específicos como puntos fuertes y sistemas funcionales preservados. Esto ayudará a diseñar e implementar intervenciones terapéuticas basadas en estrategias específicas como, por ejemplo, las compensatorias, de restauración, de modificación ambiental, o de aprendizaje especializado.

G. La evaluación debe determinar el carácter agudo o crónico de los déficits encontrados. El pronóstico del cuadro clínico va a depender de varios factores, incluido el tipo de lesión, y de si éstos potencian en el cerebro en desarrollo del niño los mecanismos de neuroplasticidad o vulnerabilidad. En la **Tabla 16** se enuncian estos factores y las características de la lesiones que son más sensibles a los mecanismos de neuroplasticidad o a los de vulnerabilidad.

H. Los resultados de la evaluación deben ser informados de tal forma que sean útiles e inteligibles, aparte de para otros especialistas sanitarios, para los padres, profesores, y cualquier otro personal interviniente (logopedas, psicopedagogos, etc).

Tabla 16. Características de la lesión y recuperación del daño cerebral temprano *

	Neuroplasticidad	Vulnerabilidad temprana
Severidad de la lesión	Efectos bimodales: lesiones pequeñas y muy extensas pueden conllevar mecanismos de reorganización interhemisférica	Mayor con lesiones severas
Naturaleza de la lesión	Lesiones focales (p. ej. infartos o tumores cerebrales)	Traumas generalizados (p. ej. traumatismos craneoencefálicos o infecciones cerebrales)
Edad (cuando se produjo la lesión)	Mayor en los 12 meses iniciales y decrece según aumenta la edad. Puede resultar en una reorganización cortical anormal [368]. Además, el marco temporal para la “plasticidad funcional” puede no ser constante, y depender de la función específica. Aunque los niños pueden presentar un funcionamiento aparentemente intacto tras la lesión, es posible que con el tiempo se evidencien los déficits [369, 370].	Mayor con lesiones prenatales y decrece según aumenta la edad
Sexo	Más común en mujeres, especialmente para el hemisferio izquierdo	Más común en varones, mayor para el hemisferio derecho
Contexto psicosocial	Nivel socioeconómico alto; acceso a recursos de rehabilitación; intervención temprana	Nivel socioeconómico bajo; acceso restringido a los recursos de rehabilitación

* Adaptado de Anderson, V., Northam, E., Hendy, J. & Wrennall, J. (2001) [364]

2. METODOLOGÍA

2.1. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS.

2.1.1. JUSTIFICACIÓN.

El presente trabajo supone un paso más en el desarrollo de una línea de investigación sobre la NF1 que se inicia con la creación en diciembre de 2010, en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid (HNJ), de una unidad específica para la evaluación y tratamiento integral de esta enfermedad en población infanto-juvenil. La Unidad de Neurofibromatosis (UNF) del HNJ está conformada desde su inauguración por dos facultativos especialistas: una neuropediatra, coordinadora de la unidad, y un psicólogo clínico. Mis funciones como psicólogo clínico están sintetizadas en la **Tabla 15** del apartado “**Neuropsicología clínica en la NF1**” del presente texto. Desde las fases iniciales de diseño de la UNF, se tuvo consciencia de la importancia de la figura del psicólogo clínico para el abordaje interdisciplinar de la NF1, dado que las alteraciones neurocognitivas son consideradas la complicación más frecuente en estos niños, afectando gravemente a su calidad de vida y pronóstico, a nivel académico y adaptativo-social. Según los estudios previos, el 81% de los niños con NF1 presentan déficits moderados o severos en una o más áreas del funcionamiento cognitivo [198].

Si bien, en los últimos quince años se ha experimentado un importante avance en el conocimiento del fenotipo cognitivo de los niños que sufren NF1, todavía quedan muchos aspectos por esclarecer. En el presente trabajo se desarrollan dos de las seis metas propuestas por Payne y North [21] para el desarrollo de futuras investigaciones sobre la NF1:

A. Mejorar la comprensión del funcionamiento de estos pacientes en dominios como la memoria, el lenguaje, la atención y otras funciones ejecutivas, refinando así el conocimiento de su perfil cognitivo.

B. Dada la variedad del fenotipo cognitivo de esta enfermedad, es esencial

contrastar hipótesis específicas en submuestras bien definidas utilizando múltiples grupos de control cuando sea posible.

Teniendo en cuenta estas metas, a la hora de evaluar estos niños se tomaron varias decisiones metodológicas como fue la de utilizar un **protocolo de evaluación cognitiva extenso y exhaustivo**, que fuera sensible al deterioro en múltiples funciones y abarcara los principales dominios cognitivos. Para poder tener una mejor comprensión del funcionamiento atencional se aplicó el **Test de Ejecución Continua de Conners** (K-CPT y CPT II) [371, 372], una prueba computerizada que permite obtener registros cuantitativos y multidimensionales de la función atencional. Por otra parte, dado que la evaluación neuropsicológica pediátrica ha de ser multicontextual, como se explica en el apartado “Neuropsicología clínica en la NF1”, se administraron **inventarios conductuales a padres y profesores** lo que permitió obtener información con alto valor ecológico en lo relativo a las alteraciones psicopatológicas (CBCL, TRF, CBCL 1½-5, C-TRF) [284, 373-375] y al funcionamiento ejecutivo conductual (BRIEF y BRIEF-P) [227, 376].

Respecto a la etiopatogenia de las alteraciones cognitivas, en los últimos años la mayoría de los estudios se han centrado en investigar la relación de éstas con la presencia, número y/o localización de hiperseñales en secuencia T2 de la RMN (T2H), que son un signo característico de los niños con NF1 [328]. Los resultados, sin embargo, son contradictorios, existiendo en la actualidad un debate abierto en este ámbito.

2.1.2. OBJETIVOS.

Con el fin de aumentar la especificidad y eficacia del abordaje terapéutico de los niños que padecen NF1, en lo relativo a las alteraciones cognitivas que puedan presentar, así como con la intención de posibilitar el diseño e implementación de estrategias tempranas de intervención, se plantean los siguientes objetivos generales:

O-1. Mejorar el conocimiento del fenotipo cognitivo de los pacientes que sufren NF1.

O-2. Analizar la frecuencia de aparición del TDAH en niños con NF1, en relación a la población general.

O-3. Estudiar si existe un fenotipo diferencial en la NF1 en función de la presencia comórbida o no de TDAH.

O-4. Comprobar si la presencia, número o localización de las T2H están relacionados con obtener peores puntuaciones en las variables cognitivas por parte de los sujetos NF1.

O-5. Estudiar si la la presencia o el número de T2H en sujetos con NF1 están relacionados con padecer TDAH comórbido o no.

2.1.3. HIPÓTESIS.

En relación con el objetivo **O-1**, se proponen las siguientes hipótesis:

H-1.1. El CIT medio del grupo NF1 está dentro del rango de la normalidad, y es menor que el obtenido por los sujetos del grupo Control Sin TDAH.

H-1.2. En el grupo NF1, de los cuatro Índices Intelectuales, los que obtienen puntuaciones más bajas son RP y VP, siendo ambos menores que la puntuación $z=0$ del grupo Normativo.

H-1.3. Los pacientes del grupo NF1 presentan dificultades en Habilidades No Verbales, con puntuaciones menores que las obtenidas por los sujetos del grupo Control Sin TDAH.

H-1.4. Los pacientes del grupo NF1 presentan dificultades en Habilidades Basadas en el Lenguaje, con puntuaciones menores que las obtenidas por los sujetos del grupo Control Sin TDAH. Estas dificultades son menos extensas y severas que las encontradas en Habilidades No Verbales.

H-1.5. Los pacientes del grupo NF1 presentan dificultades Atencionales y del Funcionamiento Ejecutivo, con puntuaciones menores que las obtenidas por los sujetos del grupo Control Sin TDAH.

H-1.6. Los sujetos del grupo NF1 presentan dificultades en algunas Habilidades Académicas, con puntuaciones menores que las obtenidas por los sujetos del grupo Control Sin TDAH.

Con respecto al objetivo **O-2** se formula la hipótesis:

H-2.1. Los pacientes con NF1 tienen mayor probabilidad de presentar TDAH que la población general.

Atendiendo al objetivo **O-3** se enuncian las siguientes hipótesis:

H-3.1. El CIT de los sujetos que padecen NF1 difiere en función de si éstos presentan TDAH comórbido o no.

Esta hipótesis se puede concretar en tres subhipótesis:

H-3.1.1. Los sujetos del grupo NF1 Sin TDAH obtienen un CIT mayor que los sujetos del grupo NF1 Con TDAH.

H-3.1.2. El CIT de los sujetos del grupo NF1 Sin TDAH no difiere de la puntuación $z=0$ del grupo Normativo, mientras que el CIT de los sujetos del grupo NF1 Con TDAH es menor que la puntuación $z=0$ del grupo Normativo.

H-3.1.3. El CIT de los sujetos del grupo NF1 Sin TDAH no difiere del obtenido por el grupo Control Sin TDAH, mientras que el CIT de los sujetos del grupo NF1 Con TDAH es menor que el obtenido por el grupo Control Sin TDAH.

H-3.2. La presencia comórbida de TDAH en los pacientes con NF1 agrava las alteraciones cognitivas de éstos.

H-3.3. Existen dificultades cognitivas en la muestra NF1 que se agravan con la presencia comórbida de TDAH.

H-3.4. Existen dificultades cognitivas en la muestra NF1 que no se agravan con la presencia comórbida de TDAH.

H-3.5. Existen dificultades cognitivas en los sujetos de la muestra NF1 que están

presentes sólo cuando éstos padecen TDAH comórbido.

Partiendo del objetivo **O-4** se diseñan las siguientes hipótesis.

H-4.1. Los niños NF1 que presentan T2H obtienen peores puntuaciones en las variables cognitivas que los que no las tienen.

H-4.2. El número de T2H hallado en RMN en los sujetos NF1 correlaciona significativa y negativamente con la puntuación en las variables cognitivas de éstos.

H-4.3. Los sujetos NF1 con T2H en una localización específica del encéfalo (Corteza Cerebral o Hipocampo o Tálamo-Estriado o Tronco Encefálico) obtienen peores puntuaciones en una o varias variables cognitivas que los que presentan T2H en otras regiones encefálicas o que los que no han desarrollado T2H.

Por último, en relación al objetivo **O-5** se plantean las últimas dos hipótesis:

H-5.1. Existe asociación estadísticamente significativa en los niños con NF1 entre presentar T2H en RMN y padecer TDAH comórbido.

H-5.2. Los sujetos NF1 que padecen TDAH comórbido presentan mayor número de T2H que los que no padecen TDAH.

2.2. TIPO DE ESTUDIO.

El presente trabajo consiste en un estudio **descriptivo, transversal, observacional** y **retrospectivo**. Los datos fueron obtenidos mediante observación y medición antes del inicio del estudio, representan un momento temporal para cada sujeto, y son utilizados con la finalidad de describir las alteraciones neuropsicológicas que presenta la población pediátrica que padece NF1.

2.3. DECISIONES METODOLÓGICAS

Teniendo en cuenta los objetivos e hipótesis previamente enunciados, se han tomado las siguientes decisiones metodológicas:

A. Utilizar **dos grupos Control**, uno conformado por sujetos sin patología alguna, y el otro por niños con TDAH.

B. Dividir el grupo clínico (NF1) en **subgrupos** según padezcan comórbidamente TDAH o no, y según éste sea de tipo inatento o combinado.

C. Realizar **comparaciones múltiples**, de los resultados cuantitativos procedentes de la evaluación de los distintos grupos y subgrupos, lo que permitirá aproximarnos al conocimiento de las características diferenciales de los fenotipos asociados a éstos. En este sentido, se han realizado dos tipos de comparaciones de las puntuaciones (ejecución) obtenidas por los sujetos NF1:

C.1. Comparaciones con el **Grupo Normativo** (según edad y sexo) en concreto con $z=0$ y $z=-1$.

C.1.1. La **$z=0$** es la puntuación del grupo Normativo que se corresponde con la media. Si existen diferencias significativas respecto a $z=0$ y la media de los sujetos es menor que 0, se puede afirmar que éstos tienen un rendimiento no ajustado a la media, y por debajo de ésta en esa variable.

C.1.2. La **$z=-1$** es la puntuación del grupo Normativo considerada el punto de corte que delimita el rendimiento deficitario. Si no existen diferencias significativas respecto a $z=-1$, o si éstas se producen, siendo la media de los sujetos menor que -1, se puede afirmar que éstos tienen un rendimiento deficitario en esa variable.

C.2. Comparaciones **intergrupos**.

Tanto en el primer caso como en el segundo se considera la muestra NF1 con tres niveles de especificidad respecto al TDAH, realizando comparaciones múltiples en esos tres niveles (Tabla 17):

- **Nivel 1:** se considera la muestra NF1 de manera global.
- **Nivel 2:** se subdivide la muestra NF1 según tenga TDAH comórbido o no.
- **Nivel 3.** se subdivide el subgrupo NF1 Con TDAH según los sujetos pertenezcan al tipo Inatento o Combinado.

Tabla 17. Detalle de las 3 comparaciones intergrupos

Comparación		Grupos		
1		NF1	Control Sin TDAH	Control Con TDAH
2	NF1 Sin TDAH	NF1 Con TDAH	Control Sin TDAH	Control Con TDAH
3		NF1 Inatento	NF1 Combinado	Control Sin TDAH

Respecto al estudio de las T2H como posible factor etiológico de las alteraciones cognitivas en la NF1, se realizan tres aproximaciones:

- Comparación de las variables cognitivas en función de si los sujetos NF1 presentan T2H o no.
- Análisis de la correlación entre las variables cognitivas y el número de T2H.
- Comparación de las variables cognitivas en función de la localización de las T2H en los sujetos NF1. Para realizar estas comparaciones, dado que la mayoría de los sujetos presentan múltiples T2H en diversas localizaciones, se subdividen los sujetos NF1 según presenten T2H en una localización determinada, en otro lugar del

encéfalo o no presenten T2H. Se consideran 4 localizaciones: Corteza Cerebral, Hipocampo, Tálamo-Estriado y Tronco Encefálico.

Por último, se analiza la posible asociación entre presentar T2H y padecer TDAH. También se comparan los grupos NF1 con TDAH y NF1 Sin TDAH respecto al número de T2H que presentan.

2.4. SUJETOS Y GRUPOS.

La muestra total (N=119) está compuesta por tres grupos: dos Grupos Control, uno Sin TDAH (N=24) y otro Con TDAH (N=29), y el Grupo NF1 (N=66). Dada la variedad del fenotipo cognitivo de la NF1, y siguiendo las indicaciones de Payne y North (2011) [21] (ver el apartado “Áreas para futuras investigaciones” del presente texto), se decide dividir el grupo NF1 en subgrupos según la presencia comórbida o no de TDAH, y el tipo de éste, con el fin de poder realizar comparaciones múltiples entre estos subgrupos y los grupos control en varios niveles de especificidad respecto el TDAH.

2.4.1. GRUPO NF1.

Aquí se considera la muestra NF1 de manera global, sin tener en cuenta si los sujetos presentan TDAH comórbido o no.

- **Grupo NF1:** los sujetos pertenecientes a este grupo, han sido evaluados por mí, psicólogo clínico de la Unidad de Neurofibromatosis (UNF) del HNJ, lugar al que fueron derivados durante el año 2011 desde diversos puntos del territorio español. En la **Tabla 18** se mencionan los criterios de inclusión y exclusión que se han empleado para conformar este grupo.

Tabla 18. Grupo NF1: Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<p>I.1. Encontrarse en el rango de edad de 3 a 18 años.</p> <p>I.2. Tener el diagnóstico firme de NF1, realizado o confirmado por la neuropediatra de la Unidad de Neurofibromatosis (UNF), siguiendo los criterios definidos por los NIH (Tabla 2) [10].</p> <p>I.3. Tener prescrita la realización de RMN craneal en el momento de la evaluación o haberla realizado en los 12 meses anteriores a ésta.</p>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<p>E.1. Presentar alteraciones sensoriales significativas no corregidas (auditivas o visuales) que pudieran haber contaminado la exploración.</p> <p>E.2. Padecer alguna otra alteración neurológica, distinta de los gliomas ópticos asintomáticos, o condición médica en general, que pudiera haber interferido en el proceso de evaluación.</p> <p>E.3. Estar, durante el proceso de evaluación, bajo los efectos de un tratamiento farmacológico.</p> <p>E.4. Padecer algún trastorno psicopatológico, distinto del TDAH y de los Trastornos del Aprendizaje, contemplado en el DSM-IV-TR [202] que pudiera haber afectado al rendimiento del sujeto en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas.</p> <p>E.5. Haber presentado una conducta no colaboradora durante la evaluación.</p>

Este grupo está formado por 66 sujetos, con edades comprendidas entre los 3 y los 17 años. La edad media es de 9,21±3,99 años. El 47,0% (n=31) de los sujetos eran mujeres y el 53,0% (n=35) eran varones (Tablas A-1 y A-2 del Anexo A).

En las Tabla A-3 y la Figura A-1 del Anexo A se resumen los datos relativos a edad y sexo de los grupos en este nivel de especificidad.

La variable edad puede ser agrupada en tres categorías de forma que el número de sujetos asignado a cada una de ellas esté compensado. Se consiederan tres categorías: ≤ 6 años, 7-12 años y ≥13 años. Las Tabla A-4 y la Figura A-2 del Anexo A muestran el número de sujetos correspondiente a los diferentes Grupos de Edad según sexo para la el Grupo NF1.

2.4.2. GRUPOS NF1 SIN TDAH Y NF1 CON TDAH.

La muestra NF1 ha sido dividida en dos subgrupos, según los sujetos padezcan comórbidamente TDAH o no. El diagnóstico de TDAH, incluyendo la categorización en subtipos (Inatento, Hiperactivo-Impulsivo y Combinado; nivel 3 de especificidad), ha sido realizado tras terminar el proceso de evaluación en base a los resultados de la misma y siguiendo los criterios del DSM-IV TR [202].

- **Grupo NF1 Sin TDAH:** corresponde a pacientes del Grupo NF1 que no presentan comórbidamente el diagnóstico de TDAH. En la Tabla 19 se enuncian los criterios de inclusión.

Tabla 19. Grupo NF1 Sin TDAH: Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<p>I.1. Pertenecer al grupo NF1.</p> <p>I.2. No padecer TDAH según los criterios DSM-IV-TR [202] (Tabla 9). Este juicio clínico ha sido realizado por el psicólogo clínico de la UNF tras completar el proceso de evaluación.</p>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<p>- Ningún criterio adicional a los del grupo NF1 salvo que se modifica el criterio (E.4). quedando de la siguiente manera.</p> <p>(E.4). Padecer algún trastorno psicopatológico, distinto de los Trastornos del Aprendizaje, contemplado en el DSM-IV-TR [202] que pudiera haber afectado al rendimiento del sujeto en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas.</p>

Está formado por 35 sujetos (53,0% de la muestra NF1), con edades comprendidas entre los 3 y los 17 años. La edad media es de $9,46 \pm 4,22$ años. El 57,1% (n=20) de los sujetos eran mujeres y el 42,9% (n=15) eran varones (Tabla A-5 y A-6 del Anexo A).

- **Grupo NF1 Con TDAH:** corresponde a pacientes del Grupo NF1 que padecen TDAH comórbido. En la Tabla 20 se enuncian los criterios de inclusión.

Tabla 20. Grupo NF1 Con TDAH: Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<p>I.1. Pertenecer al grupo NF1.</p> <p>I.2. Tener el diagnóstico firme de TDAH según los criterios DSM-IV-TR [202] (Tabla 9). Este juicio clínico ha sido realizado por el psicólogo clínico de la UNF tras completar el proceso de evaluación.</p>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<p>- Ningún criterio adicional a los del grupo NF1.</p>

Está formado por 31 sujetos (47,0% de la muestra NF1), con edades comprendidas entre los 4 y los 16 años. La edad media es de $8,94 \pm 3,78$ años. El 35,5% (n=11) de los sujetos eran mujeres y el 64,5% (n=20) eran varones (Tabla A-7 y A-8 del Anexo A).

En las Tabla A-9 y la Figura A-3 se resumen los datos relativos a edad y sexo de los grupos en este nivel de especificidad.

La variable edad puede ser agrupada en tres categorías de forma que el número de sujetos asignado a cada una de ellas esté compensado. Se consideraran tres categorías: ≤ 6 años, 7-12 años y ≥ 13 años. Las Tabla A-10 y la Figura A-4 del Anexo A muestran el número de sujetos correspondiente a los diferentes Grupos de Edad según sexo y Grupos del Nivel 2.

2.4.3. GRUPOS NF1 INATENTO Y NF1 COMBINADO.

El subgrupo NF1 Con TDAH ha sido subdividido según el tipo de TDAH que presenten los sujetos. Aunque existen tres subtipos de TDAH (Inatento, Hiperactivo-Impulsivo y combinado), no se encontró ningún sujeto con TDAH tipo Hiperactivo-Impulsivo, por lo que en este nivel se definen dos subgrupos:

- **Grupo NF1 Inatento:** corresponde a pacientes del Grupo NF1 Con TDAH

tipificados como Inatentos. En la Tabla 21 se especifican los criterios de inclusión.

Tabla 21. Grupo NF1 Inatento: Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<p>I.1. Pertenecer al grupo NF1 Con TDAH.</p> <p>I.2. Tener el diagnóstico firme de TDAH tipo Inatento según los criterios DSM-IV-TR [202] (Tabla 9). Este juicio clínico ha sido realizado por el psicólogo clínico de la UNF tras completar el proceso de evaluación.</p>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<p>- Ningún criterio adicional a los del grupo NF1 salvo que se modifica el criterio (E.4). quedando de la siguiente manera.</p> <p>(E.4). Padecer algún trastorno psicopatológico, distinto del TDAH Inatento y de los Trastornos del Aprendizaje, contemplado en el DSM-IV-TR [202] que pudiera haber afectado al rendimiento del sujeto en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas.</p>

Está formado por 13 sujetos (42,0% del Grupo NF1 Con TDAH), con edades comprendidas entre los 5 y los 14 años. La edad media es de $9,08 \pm 3,01$ años. El 23,1% (n=3) de los sujetos eran mujeres y el 75,9% (n=10) eran varones (Tablas A-11 y A-12 del Anexo A).

- **Grupo NF1 Combinado:** corresponde a pacientes del Grupo NF1 Con TDAH tipificados como Combinados. En la Tabla 22 se especifican los criterios de inclusión.

Tabla 22 Grupo NF1 Combinado: Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<p>I.1. Pertenecer al grupo NF1 Con TDAH.</p> <p>I.2. Tener el diagnóstico firme de TDAH tipo Combinado según los criterios DSM-IV-TR [202] (Tabla 9). Este juicio clínico ha sido realizado por el psicólogo clínico de la UNF tras completar el proceso de evaluación.</p>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<p>- Ningún criterio adicional a los del grupo NF1 salvo que se modifica el criterio (E.4). quedando de la siguiente manera.</p> <p>(E.4). Padecer algún trastorno psicopatológico, distinto del TDAH Combinado y de los Trastornos del Aprendizaje, contemplado en el DSM-IV-TR [202] que pudiera haber afectado al rendimiento del sujeto en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas.</p>

Está formado por 18 sujetos, (58,0% de la muestra NF1 Con TDAH), con edades comprendidas entre los 4 y los 16 años. La edad media es de $8,83 \pm 4,33$ años. El 44,4% (n=8) de los sujetos eran mujeres y el 55,6% (n=10) eran varones (Tablas A-13 y A-14 del Anexo A).

En las Tabla A-15 y la Figura A-5 del Anexo A se resumen los datos relativos a edad y sexo de los grupos en este nivel de especificidad.

2.4.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA NF1.

El 100% de los sujetos de la muestra NF1 cumple al menos 2 **Criterios** de los definidos por los NIH (Tabla 2) [10] para el diagnóstico de la NF1, condición indispensable para poder realizar el diagnóstico de la enfermedad. La media del **Número de Criterios** para la NF1 fue de $3,55 \pm 1,036$ (n=66). Las frecuencias se muestran en la Tabla A-16 del Anexo A.

Los 66 pacientes de la muestra NF1 (100%) presentan **MCCLs**. En cuanto al

Número de MCCL, se dispone de información de 52 sujetos que tienen una media de $10,06 \pm 1,955$ ($n=52$). El 100% de éstos presentaba 6 ó más MCCLs. Las frecuencias se muestran en la **Tabla A-17 del Anexo A**.

Un 23,10% de sujetos (15 de 65) han desarrollado **Neurofibromas Discretos** (cutáneos y/o subcutáneos). En cuanto al **Número de Neurofibromas Discretos**, se obtiene una media de $0,89 \pm 2,431$ ($n=64$). El 17,2% (11 de 64) presenta dos o más neurofibromas discretos. Las frecuencias se muestran en la **Tabla A-18 del Anexo A**.

Un 66,15% de sujetos (43 de 65) han desarrollado **Neurofibromas Plexiformes**. En cuanto al **Número de Neurofibromas Plexiformes**, se obtiene una media de $0,63 \pm 2,133$ ($n=27$). Las frecuencias se muestran en la **Tabla A-19 del Anexo A**.

Un 95,5% de sujetos (63 de 66) presentan **Efélides** axilares o inguinales. Un 26,2% de sujetos (17 de 65) ha desarrollado **Gliomas Ópticos**. En la **Tabla A-20 del Anexo A** se muestran las frecuencias según el tipo de glioma.

Un 40% de sujetos (27 de 66) presentan **Nódulos de Lisch**. En la **Tabla A-21** se muestran las frecuencias de éstos, según sean unilaterales o bilaterales.

Un 6,2% de sujetos (4 de 65) han desarrollado **Lesiones Óseas**.

Respecto a la existencia **Antecedentes Familiares de Primer Grado**, un 6,2% de sujetos (4 de 65) tienen padres con la enfermedad, mientras que en un 16,9% de ellos (11 de 65) es la madre la que la padece. La **Edad** media de las **Madres** al nacimiento de los pacientes es de $32,54 \pm 5,13$ ($n=63$), con un rango que va de los 19 a los 42 años. La edad media de los **Padres** en el momento del nacimiento de los niños es de $35,39 \pm 6,09$ ($n=61$), con un rango que va de los 24 a los 54 años.

2.4.5. GRUPOS CONTROL.

Se tienen dos grupos control: Grupo Control Sin TDAH (ni ninguna otra patología) y el Grupo Control Con TDAH. Se definen a continuación.

- **Grupo Control Sin TDAH:** los sujetos que pertenecen a este grupo han sido seleccionados de la base de datos de la Consulta de Neuropsicología Clínica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid (HNJ). Está formado por hermanos sanos, de pacientes atendidos en dicha consulta a lo largo de los años. En la **Tabla 23** se presentan los criterios de inclusión y exclusión para este grupo.

Tabla 23. Grupo Control Sin TDAH: Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<p>I.1. Encontrarse en el rango de edad de 3 a 18 años.</p> <p>I.2. No padecer NF1.</p> <p>I.3. No haber sido diagnosticado de TDAH ni de ningún otro trastorno psicopatológico contemplado en el DSM-IV-TR [202]. Este juicio clínico ha sido realizado por la psicóloga clínica de la Consulta de Neuropsicología del HNJ tras completar el proceso de evaluación.</p>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<p>E.1. Presentar alteraciones sensoriales significativas no corregidas (auditivas o visuales) que pudieran haber contaminado la exploración.</p> <p>E.2. Padecer alguna alteración neurológica, o condición médica en general, que pudiera haber interferido en el proceso de evaluación.</p> <p>E.3. Estar, durante el proceso de evaluación, bajo los efectos de un tratamiento farmacológico.</p> <p>E.4. Haber presentado una conducta no colaboradora durante la evaluación.</p>

Está compuesto por 29 sujetos con edades comprendidas entre los 6 y los 14 años. La edad media es de $8,64 \pm 1,78$ años. El 34,5% ($n=10$) de los sujetos eran mujeres y el 65,5% ($n=19$) eran varones (**Tablas A-22 y A-23 del Anexo A**).

- **Grupo Control Con TDAH:** los sujetos que pertenecen a este grupo proceden de la base de datos de pacientes de la Consulta de Neuropsicología Clínica del HNJ. Estos niños fueron derivados a esta consulta por sospecha de TDAH. En la **Tabla 24** se detallan los criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 24. Grupo Control Con TDAH: Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<p>I.1. Encontrarse en el rango de edad de 3 a 18 años.</p> <p>I.2. No padecer NF1.</p> <p>I.3. Haber sido diagnosticado de TDAH según los criterios DSM-IV-TR [202] (Tabla 9).</p> <p>I.4. No haber sido diagnosticado de ningún otro trastorno psicopatológico, distinto del TDAH, contemplado en el DSM-IV-TR [202]. Ambos juicios clínicos han sido realizados por la psicóloga clínica de la Consulta de Neuropsicología del HNJ tras completar el proceso de evaluación.</p>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<p>- Ningún criterio adicional a los del grupo Control Sin TDAH.</p>

Sólo se han seleccionado los niños en que, tras la evaluación, se confirmó dicho diagnóstico y que además no padecían ninguna otra enfermedad o trastorno neurológico o psicopatológico, ni condición médica en general que pudiera haber interferido en el proceso de evaluación. Todos ellos cumplían los criterios diagnósticos para el TDAH propuestos por el DSM-IV TR [202]. Durante la evaluación no tenían pauta ninguna medicación.

Está formado por 24 sujetos, con edades comprendidas entre los 6 y los 14 años. La edad media es de $8,67 \pm 0,71$ años. El 29,2% (n=7) de los sujetos eran mujeres y el 70,8% (n=17) eran varones (Tablas A-24 y A-25 del Anexo A).

2.5. PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN.

Los pacientes con NF1 acudieron a Consulta de Neurodiatría de la UNF, por sospecha o diagnóstico firme de NF1, derivados desde otros servicios y/o dispositivos asistenciales públicos del Sistema Nacional de Salud de todo el territorio nacional. La neuropsicología de la UNF, coordinadora de la misma y gestora de los casos, es la

encargada de relizar o confirmar el diagnóstico de NF1 en base a los datos de la anamnesis, obtenidos mediante entrevista clínica a los padres, y de la exploración física del paciente, así como del resultado de las pruebas complementarias que hubiera considerado pertinente precibir (p. ej. exploración oftalmológica mediante lámpara de hendidura, RMN, radiografía ósea, exploración dermatológica, análisis sanguíneo, análisis genético, etc.). Toda esta información, recogida en la Historia Clínica, es sistemáticamente registrada en la Base de Datos de la UNF. Cuando existe el diagnóstico firme de NF1 o una alta sospecha de padecer la enfermedad, los pacientes que tienen al menos 3 años de edad son derivados a la Consulta de Neuropsicología Clínica para realizar la evaluación neuropsicológica.

La evaluación neuropsicológica es realizada por un Psicólogo Clínico (Facultativo Especialista de Área) formado mediante el sistema de residencia PIR, y con formación y experiencia específica en el ámbito de la neuropsicología clínica pediátrica. Para realizar ésta se tuvieron en cuenta las directrices enunciadas en el apartado “**Neuropsicología clínica en la NF1**” del presente texto. Como se comentó anteriormente, “la evaluación neuropsicológica pediátrica requiere del manejo e interpretación, en función de la edad del niño y su estadio evolutivo, así como de su condición médica, de información prodecente de múltiples fuentes (niño, padres, profesores, médicos, etc.), obtenida por múltiples medios (entrevista, observación, cuestionarios, test neuropsicológicos, historia clínica, etc.), referente a múltiples dimensiones (biológica, cognitiva, conductual, emocional, de personalidad, interactivo-relacional, adaptativa, y ambiental), y en relación a multiples contextos (familiar, académico, juego, amistad, etc.).”

El proceso de evaluación neuropsicológica, dura aproximadamente 10 horas por paciente, y empieza y termina con una entrevista con los padres. El protocolo completo de evaluación se detalla en el apartado “**Variables e Instrumentos de Evaluación**” del presente texto. Tiene los siguientes componentes:

A. Entrevista Clínica Semiestructurada con los padres o cuidadores.

Dura entre 45 minutos y una hora. Está subdividida en los siguientes apartados: datos de filiación, informadores, motivo de consulta, datos de los padres o cuidadores, enfermedad actual, antecedentes médicos personales,

antecedentes médicos familiares, desarrollo evolutivo, estado neuropsicológico actual, diagnósticos psicopatológicos previos.

B. Revisión de informes médicos y psicopedagógicos previos.

Incluye la revisión de la evaluación médica realizada por la neuropediatra de la unidad que está recogida en la HC, además de toda la información aportada por los padres, tanto médica como psicopedagógica. En algún caso, ha sido necesario recabar los datos cuantitativos de una evaluación de inteligencia que había sido realizada recientemente por un equipo de orientación psicopedagógica. Las pruebas de rendimiento cognitivo general son de uso frecuente entre estos profesionales. Éstas no se deben aplicar hasta pasado al menos un año desde su última administración para evitar el efecto de práctica que artefactaría los resultados. Se ha redactado un escrito estándar, específicamente diseñado para este cometido, que se entrega a los padres para que, a su vez, se lo trasladen al responsable del equipo de orientación, solicitando estos datos y explicando los motivos para esta petición.

C. Administración de las Pruebas Neuropsicológicas al niño.

Estas pruebas están baremadas por edad y sexo, y permiten obtener registros cuantitativos de las diferentes funciones cognitivas en relación a su grupo normativo. Como se comentó anteriormente, la interferencia que produce la fatiga en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas, al disminuir la capacidad atencional de los niños, de por sí muy variable, hace imprescindible tomar en consideración los signos de ésta, que en el niño pueden expresarse como rechazo a realizar una tarea. Para evitar el efecto de la fatiga sobre el rendimiento de los pacientes, la fase de evaluación con el niño se divide en múltiples sesiones, generalmente 4 de aproximadamente 1 hora, aunque esto varía dependiendo de la edad del niño, de su capacidad para sostener la atención y de su resistencia a la fatiga. Estas sesiones se realizan en distintos días, bien seguidos ,alternativos, o distribuidos en distintas semanas, dependiendo de la disponibilidad del niño y la familia. En cualquier caso, desde el inicio de esta fase del proceso de evaluación hasta su finalización no pasa

más de un mes. El orden de aplicación de las pruebas del protocolo, se varía en función de las dificultades específicas del niño y de su nivel de fatiga durante la sesión. Estas pruebas se aplican en la consulta de neuropsicología, un entorno libre de distractores que está especialmente configurado para esta labor, y a solas con el paciente. Si al inicio de la primera sesión, el niño se muestra ansioso o poco colaborador, se ha permitido que pase a la consulta el padre/madre, desvaneciendo su presencia a los pocos minutos, en cuanto se ha conseguido la disminución de la ansiedad y la colaboración del niño. Esto ha sucedido en contadas ocasiones con alguno de los niños más pequeños. Por último, si algún paciente estaba previamente medicado, por ejemplo con metilfenidato, éste se ha retirado en los días de evaluación.

D. Observación conductual durante la evaluación.

Se presta especial atención a las señales que denotan fatiga, dificultad y ansiedad ante la ejecución, así como a la calidad en la interacción. También se toma en consideración cualquier signo coherente con alteración psicopatológica. Todas las observaciones realizadas se anotan en la historia clínica.

E. Administración de cuestionarios a padres y profesores.

Los cuestionarios se entregan a los padres, unos para que los cumplimenten ellos, y otros para que lo haga el profesor/tutor del niño. Los padres, aparte de los cuestionarios, trasladan al profesor/tutor un escrito estándar, específicamente redactado para este cometido, solicitando la colaboración de éste, y contextualizado dicha petición.

Los cuestionarios recaban información, de un gran valor ecológico, en lo relativo a las posibles alteraciones psicopatológicas, por un lado, y al funcionamiento ejecutivo conductual, por otro.

F. Corrección de las pruebas, interpretación de toda la información y redacción de un Informe Clínico.

Tras corregir las pruebas aplicadas, todas las puntuaciones se tipifican. Las puntuaciones típicas ($z: 0 \pm 1$) indican el número de SD que se aleja un sujeto de la media de su grupo normativo. Permiten una mejor interpretación de los resultados, y la posibilidad de comparar los resultados de distintas variables o de sujetos pertenecientes a distintos grupos. Estas puntuaciones se han utilizado para elaborar los perfiles, cognitivo, atencional, ejecutivo conductual y psicopatológico.

Finalmente, toda la información obtenida se pone en relación para realizar un juicio clínico fundamentado proponiendo, cuando es pertinente, un abordaje terapéutico específico para los problemas encontrados, así como implementando un plan de seguimiento neuropsicológico. Todo esto se plasma en un informe clínico, que tiene los siguientes apartados:

- Datos de filiación del paciente (nombre y apellidos del paciente, número de HC, fecha de evaluación, fecha de nacimiento, edad durante la evaluación, nombre y apellidos del evaluador, y categoría profesional de éste).
- Motivo de consulta (incluye una breve mención a los datos de la HC más relevantes).
- Pruebas aplicadas.
- Resultados: se describen pormenorizadamente los resultados en cada función cognitiva agrupándolas por dominios funcionales, y se realiza una valoración de éstos en relación al grupo normativo y, si existe, en relación a las evaluaciones previas.
- Observación Conductual: aquí se describe la conducta del paciente durante las sesiones de evaluación. Así mismo, se detallan y analizan los resultados procedentes tanto de la prueba computerizada de evaluación atencional (CPT-II), como de los cuestionarios, cumplimentados por padres y profesores, que valoran funciones ejecutivas conductuales. Está subdividido en tres apartados:
 - Conducta durante la evaluación.

- Funciones ejecutivas conductuales.
- Rendimiento atencional/CPT-II.
- Exploración psicopatológica: se describen tanto las apreciaciones clínicas desde el punto de vista psicopatológico, como los resultados de los cuestionarios cumplimentados por padres y profesores relativos a las alteraciones psicopatológicas.
- Conclusiones: aquí se detalla el juicio clínico y el diagnóstico.
- Recomendaciones: se propone, cuando es pertinente, un abordaje terapéutico específico para los problemas encontrados, y se define un plan de seguimiento neuropsicológico.

G. Entrevista de devolución y comunicación de resultados.

Esta entrevista tiene la finalidad de explicar a los padres los resultados de la evaluación, el juicio clínico y recomendaciones terapéuticas propuestas. Una de las tres copias del informe clínico se entrega a los padres, otra se le presenta a la neuropediatra de la UNF en las sesiones clínicas semanales, y por último, la tercera copia queda archivada en la HC.

2.6. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN.

Como se comentó anteriormente, este trabajo es un estudio retrospectivo, por lo que la evaluación de los sujetos (pacientes) se ha realizado atendiendo a criterios exclusivamente clínicos. Se ha empleado un protocolo de evaluación neuropsicológica pediátrica, ampliamente utilizado en otras poblaciones con patología neurológica y oncológica [377-381]. Este protocolo, aparte de ser fruto de años de experiencia clínica

con población infantil, está compuesto por baterías y pruebas específicas validadas y ampliamente utilizadas a nivel nacional e internacional.

La evaluación de las funciones cognitivas se realiza mediante de una batería ecléctica de pruebas, generales y específicas, que permiten un estudio extenso y exhaustivo de éstas, abordando las principales áreas cognitivas habitualmente referidas por la literatura científica. Estas pruebas son sensibles al deterioro cognitivo, están baremadas por edad y sexo, y permiten obtener registros cuantitativos del rendimiento de los sujetos en relación a su grupo normativo.

2.6.1. ÁREAS DE EVALUACION Y FUNCIONES COGNITIVAS.

Desde un punto de vista teórico, las distintas funciones cognitivas (VDs) se agrupan en dominios funcionales (áreas cognitivas).

Las áreas de evaluación exploradas aquí (dominios funcionales) son las referidas por los principales manuales sobre el tema [226, 228, 380]. En la **Tabla 25** se enuncian las funciones cognitivas evaluadas agrupándolas por dominios. En la **Tabla 26** se describen éstas.

Tabla 25. Funciones cognitivas evaluadas agrupadas por dominios

DOMINIO FUNCIONAL	FUNCIÓN COGNITIVA
Habilidades Cognitivas Generales	Cociente Intelectual Total (CIT) Comprensión Verbal (CV) Razonamiento Perceptivo (RP) Memoria de Trabajo (MT) Velocidad de Procesamiento (VP)
Funciones Motoras	Rapidez y precisión con la mano dominante Rapidez y precisión con la mano no dominante Coordinación visomotora
Funciones Perceptivas	Atención visual Cierre gestáltico Procesamiento auditivo verbal

DOMINIO FUNCIONAL	FUNCIÓN COGNITIVA
Habilidades No Verbales	Orientación de líneas Reconocimiento facial Praxias visoconstructivas
Razonamiento Abstracto	Razonamiento abstracto no verbal Razonamiento abstracto verbal
Funciones Lingüísticas	Vocabulario receptivo Comprensión gramatical Denominación Fluidez verbal fonética Fluidez verbal semántica
Funciones mnésicas	Memoria para frases Aprendizaje serial verbal Recuerdo verbal demorado Memoria facial Aprendizaje serial visual Recuerdo visual demorado
Funciones Atencionales	Atención sostenida Atención dividida Atención selectiva
Funciones Ejecutivas Cognitivas	Secuenciación motora Planificación Resistencia a la interferencia Fluidez no verbal Flexibilidad
Habilidades Académicas	Lectura-decodificación Lectura-comprensión Escritura-dictado Aritmética-problemas

Tabla 26. Descripción de las funciones cognitivas

FUNCIÓN COGNITIVA	DESCRIPCIÓN
Cociente Intelectual Total (CIT)	Capacidad global o compleja del sujeto, resultado de aptitudes cualitativamente diferentes, para conseguir un fin determinado, pensar de una manera racional y tener relaciones útiles con su entorno.
Comprensión Verbal (CV)	Habilidad para la formación de conceptos, el razonamiento verbal y la adquisición de conocimientos procedentes del ambiente del individuo.
Razonamiento Perceptivo (RP)	Habilidad para el razonamiento fluido, manifestado a través de la capacidad de realizar tareas que requieren manejar conceptos abstractos, reglas, generalizaciones, y relaciones lógicas, en especial sobre material nuevo. También implica la capacidad para el razonamiento perceptivo, el procesamiento espacial y la integración visomotora.
Memoria de Trabajo (MT)	Capacidad para retener temporalmente en la memoria cierta información, trabajar u operar con ella y generar un resultado. Implica atención sostenida, concentración, control mental y razonamiento. Es un componente esencial de otros procesos cognitivos superiores y está muy relacionada con el rendimiento académico y el aprendizaje.
Velocidad de Procesamiento (VP)	Capacidad para explorar, ordenar o discriminar información visual simple de forma rápida y eficaz. Existe una correlación significativa entre VP y la capacidad cognitiva general. La VP rápida puede ahorrar recursos de memoria de trabajo. Implica también la habilidad para memorizar material visual a corto plazo, la capacidad atencional y la de coordinación visomotora.
Rapidez y precisión con la mano dominante	Velocidad de ejecución manual con la mano dominante.
Rapidez y precisión con la mano no dominante	Velocidad de ejecución manual con la mano no dominante.
Coordinación visomotora	Precisión en la ejecución con la mano dominante de tareas, de complejidad creciente, en base a la información visual.
Atención visual	Capacidad para percibir detalles.
Cierre gestáltico	Habilidad para conseguir percibir formas incompletas o desde perspectivas inusuales.
Procesamiento auditivo verbal	Habilidad para analizar y diferenciar correctamente sonidos del habla. Requiere atención a estímulos auditivos así como mantenerlos en la memoria operativa verbal.

FUNCIÓN COGNITIVA	DESCRIPCIÓN
Orientación de líneas	Habilidad para percibir estímulos visuales con distintas posiciones en el espacio.
Reconocimiento facial	Habilidad para reconocer y discriminar caras.
Praxias visoconstructivas	Habilidad para dibujar figuras complejas que requiere manejar relaciones espaciales y planificar su ejecución.
Razonamiento abstracto no verbal	Capacidad para deducir relaciones con material que requiere procesamiento visual-espacial.
Razonamiento abstracto verbal	Capacidad para deducir relaciones a través del lenguaje.
Vocabulario receptivo	Conocimiento del significado de palabras que no requiere habla del paciente.
Comprensión gramatical	Comprensión de estructuras lingüísticas con complejidad gramatical y sintáctica creciente que no requiere habla del paciente.
Denominación	Habilidad para nombrar objetos. Denota la complejidad del vocabulario expresivo.
Fluidez verbal fonética	Habilidad para evocar y emitir rápidamente palabras que se inician con una letra del alfabeto.
Fluidez verbal semántica	Habilidad para evocar y emitir rápidamente palabras pertenecientes a una categoría semántica.
Memoria para frases	Capacidad para mantener en la memoria inmediata material verbal.
Aprendizaje serial verbal	Capacidad para consolidar, mediante varios ensayos de práctica, información verbal.
Recuerdo verbal demorado	Memoria verbal a largo plazo. Implica la capacidad para almacenar y recuperar información verbal previamente aprendida tras un lapso de tiempo con interferencia.
Memoria facial	Capacidad para mantener en la memoria inmediata material visual.
Aprendizaje serial visual	Capacidad para consolidar, mediante varios ensayos de práctica, información viso-espacial.
Recuerdo visual demorado	Memoria viso-espacial a largo plazo. Implica la capacidad para almacenar y recuperar información viso-espacial previamente aprendida tras un lapso de tiempo con interferencia.
Atención sostenida	Capacidad para mantener la atención en el tiempo.

FUNCIÓN COGNITIVA	DESCRIPCIÓN
Atención dividida	Capacidad para atender a varios estímulos simultáneamente.
Atención selectiva	Capacidad para bloquear estímulos irrelevantes y seleccionar aquellos relevantes para la ejecución de tareas.
Secuenciación motora	Habilidad para programar secuencialmente patrones motores.
Planificación	Habilidad para ejecutar de forma rápida los pasos requeridos para la consecución de una meta.
Resistencia a la interferencia	Habilidad para mantener las instrucciones de una tarea mientras se inhiben respuestas habituales (automáticas).
Fluidez no verbal	Capacidad para producir rápidamente figuras geométricas distintas.
Flexibilidad	Habilidad para cambiar de forma rápida el foco atencional con el fin de ajustarse a las demandas de una tarea concreta.
Lectura-decodificación	Destreza para la lectura global. Implica la previa automatización de la conversión grafema-fonema.
Lectura-comprensión	Habilidad para comprender el significado del material escrito
Escritura-dictado	Conocimientos ortográficos y destrezas de grafosescritura
Aritmética-problemas	Resolución mental de problemas numéricos. Implica la capacidad para resolver problemas aritméticos relativos a situaciones cotidianas.

2.6.2. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN.

En la **Tabla 27** se exponen las pruebas, subtest y puntuaciones que se han utilizado para realizar la evaluación de cada una de las funciones cognitivas. Se detallan las edades de aplicación, así como la bibliografía de referencia para cada prueba. Como se comentó anteriormente los test administrados son ampliamente utilizadas a nivel nacional e internacional, y tienen una adecuada fiabilidad y validez. Se remite al lector interesado en los estudios de fiabilidad y validez de cada prueba a la bibliografía de referencia de éstas, así como a los manuales generales sobre evaluación neuropsicológica (p. ej. [226, 382, 383]).

Tabla 27. Pruebas, subtest y puntuaciones utilizados para la evaluación de las distintas funciones cognitivas (edades de aplicación y la bibliografía de referencia para cada prueba)

DOMINIO/FUNCIÓN (edad)	SUBTEST/PUNTUACIÓN (edad)	PRUEBAS (edad)
Habilidades cognitivas generales (≥ 2:6 años)		WPPSI-III Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria [220] (2:6 – 7:3 años)
	Cociente Intelectual Total (CIT)	
	Comprensión Verbal (CV) Razonamiento Perceptivo (RP) Memoria de Trabajo (MT) Velocidad de Procesamiento (VP)	WISC-IV Escala de Inteligencia de Wechsler para niños-IV [219] (6 – 16:11 años)
		WAIS-III Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III [218] (16 – 94 años)
Rapidez y precisión con la mano dominante (≥ 3 años)	Puntuación: Pegboard mano dominante	WRAVMA Wide Range Assessment of Visual-Motor Abilities [384] (3 – 17 años)
Rapidez y precisión con la mano no dominante (≥ 3 años)	Puntuación: Pegboard mano no dominante	
Coordinación visomotora (≥ 3 años)	Puntuación: Copia de dibujos	
Atención visual (≥ 4 años)	Subtest: Figuras incompletas	WPPSI-III, WISC-IV, WAIS-III
Cierre gestáltico (≥ 2 años)	Subtest: Cierre gestáltico	Woodcock-Johnson III Test of Cognitive Ability [385] (2 – 90+ años)
Procesamiento auditivo verbal (≥ 2 años)	Subtest: Palabras incompletas	

Alteraciones cognitivas en la NF1

DOMINIO/FUNCIÓN (edad)	SUBTEST/PUNTUACIÓN (edad)	PRUEBAS (edad)
Orientación de líneas (≥ 7 años)	Juicios de orientación de líneas	JLO Judgment of Line Orientation [211] (7 – 96 años)
Reconocimiento facial (≥ 6 años)	Reconocimiento de caras	FRT Facial Recognition Test [386] (6 – 90+ años)
Praxias visoconstructivas (≥5 años)	Puntuación: Copia (B) (5 - 6 años) Puntuación: Copia (A) (≥ 6 años)	CFT Test de la Figura Compleja [222] (5 años – adultos)
Razonamiento abstracto no verbal (≥ 4 años)	Subtest: Matrices	WPPSI-III, WISC-IV, WAIS-III
Razonamiento abstracto verbal (≥ 4 años)	Subtest: Semejanzas	
Vocabulario receptivo (≥ 2:6 años)	Vocabulario receptivo	PPVT-III Test de vocabulario en imágenes Peabody-III [387] (2:6 – 90 años)
Comprensión gramatical (≥ 6 años)	Parte V	The Token Test for Children [388] (6 – 13 años)
Denominación (≥ 2 años)	Subtest: Vocabulario sobre dibujos	Woodcock-Johnson III Test of Cognitive Ability [385] (2 – 90+ años)
Fluidez verbal fonética (≥ 6 años)	Subtest: Fluidez verbal: Letra “M”	ENFEN Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en niños [389] (6 - 12:11 años)

DOMINIO/FUNCIÓN (edad)	SUBTEST/PUNTUACIÓN (edad)	PRUEBAS (edad)
	Subtest: Fluidez verbal fonética: Letra "M"	Test de Fluidez fonética [390] (13 - 17:11 años)
	Subtest: Escala Verbal: Animales, Alimentos, Ropa, Medios de transporte	MSCA McCarthy Scales of Children's Abilities [391] (2:6 – 8:6 años)
Fluidez verbal semántica (≥ 2:6 años)	Subtest: Fluidez verbal: Animales	ENFEN Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en niños [389] (6 - 12:11 años)
	Subtest: Fluidez verbal semántica: Animales	Test de Fluidez semántica "Animales" [390] (13 - 17:11 años)
Memoria para frases (≥ 2:6 años)	Subtest: Memoria para frases	Woodcock-Johnson III Test of Cognitive Ability [385] (2 – 90+ años)
Aprendizaje serial verbal (≥ 5 años)	Subtest: Recuerdo selectivo de palabras	
Recuerdo verbal demorado (≥ 5 años)	Subtest: Recuerdo verbal demorado	TOMAL-2 Test de Memoria y Aprendizaje- 2 [392] (5 – 59:11 años)
Memoria facial (≥ 5 años)	Subtest: Memoria facial	
Aprendizaje serial visual (≥ 5 años)	Subtest: Recuerdo selectivo visual	
Recuerdo visual demorado (≥ 5 años)	Subtest: Recuerdo visual demorado	
Atención sostenida (≥ 4 años)	Subtest: Claves	WPPSI-III, WISC-IV, WAIS-III

Alteraciones cognitivas en la NF1

DOMINIO/FUNCIÓN (edad)	SUBTEST/PUNTUACIÓN (edad)	PRUEBAS (edad)
Atención dividida (≥ 7 años)	Puntuación: Palabra-color	STROOP Test de colores y palabras [393] (7 – 80 años)
Atención selectiva (≥ 4 años)	Subtest: Busqueda de símbolos	WPPSI-III, WISC-IV, WAIS-III
Secuenciación motora (≥2:6 años)	Subtest: Movimientos de manos	K-ABC Batería de Evaluación de Kaufman para niños [394] (2:6 – 12:6 años)
	Subtest: Imitación motora	TOMAL-2 Test de Memoria y Aprendizaje [392] (5 – 59:11 años)
Planificación (≥ 8 años)	Puntuación: Trail 1	CCTT Children's Color Trail Test [395] (8 – 16 años)
Resistencia a la interferencia (≥ 7 años)	Puntuación: Interferencia	STROOP Test de colores y palabras [393] (7 – 80 años)
Fluidez no verbal (≥ 6 años)	Puntuación: Número de dibujos	Five-Point Test [396] (6 años – adultos)
Flexibilidad (≥ 8 años)	Puntuación: Trail 2	CCTT Children's Color Trail Test [395] (8 – 16 años)
Lectura-decodificación (≥ 6 años)	Subtest: Lectura-decodificación	Woodcock-Johnson III Test of Achievement [397] (2 – 90+ años)
Lectura-comprensión (≥ 7 años)	Subtest: Lectura-comprensión	
Escritura-dictado (≥ 6 años)	Subtest: Dictado	

DOMINIO/FUNCIÓN (edad)	SUBTEST/PUNTUACIÓN (edad)	PRUEBAS (edad)
Aritmética-problemas (≥ 6 años)	Subtest: Aritmética	WPPSI-III, WISC-IV, WAIS-III

2.6.3. PERFIL ATENCIONAL.

El **Test de Ejecución Continua de Conners** (K-CPT y CPT II) [371, 372], es una prueba computerizada de ejecución continua, que dura aproximadamente 14 minutos y permite una evaluación cuantitativa multidimensional de la función atencional. En ella el sujeto debe pulsar un botón del teclado cada vez que se presenta una letra en la pantalla (estímulo), salvo cuando ésta es la "X". El estímulo se presenta durante 250 milisegundos y el tiempo entre estímulos varía entre 1, 2 y 4 segundos. La prueba consta de 6 bloques con 3 subbloques de 20 estímulos. El orden de presentación de los estímulos varía entre grupos. Se puede usar desde los 6 años. Existe una versión para niños entre 4 y 5 años con una duración de 10 minutos. En ésta los estímulos son dibujos. Se debe pulsar la tecla ante la presentación de cualquier dibujo excepto el de una pelota de fútbol.

La prueba muestra los resultados multidimensionales de la ejecución del sujeto y los compara con los obtenidos por sujetos que padecen TDAH y por sujetos sin patología, calculando la probabilidad diagnóstica de que el niño evaluado presente TDAH.

Esta prueba es muy útil desde el punto de vista clínico porque es especialmente sensible a las dificultades por inatención, que son frecuentemente infradiagnosticadas en la práctica clínica. Si bien las alteraciones de tipo hiperactivo-impulsivo son fácilmente identificadas y frecuentemente informadas por padres y profesores, debido al carácter disruptivo del comportamiento de los niños que las padecen, las dificultades por inatención pasan frecuentemente inadvertidas, lo que motiva el infradiagnóstico del TDAH tipo Inatento, y la consiguiente falta de implementación de estrategias terapéuticas, ya sean farmacológicas y/o psicopedagógicas, lo que conduce a un mal pronóstico a medio y largo plazo. El CPT-II, además, permite monitorizar la eficacia de los tratamientos que se implementen en el abordaje terapéutico del TDAH.

La prueba ofrece 11 escalas (dimensiones) y 1 puntuación global que indica la probabilidad de que la ejecución del niño sea la de un TDAH (Tabla 28). Estas 11 escalas saturan diferencialmente en 3 factores principales: Inatención, Impulsividad y Pobre Vigilancia (Tabla 29).

Tabla 28. Escalas (dimensiones) del CPT-II

Detectabilidad (Detectability) [d']:

Mide las diferencias entre las distribuciones de señal y de ruido. A mayor d' menor es la habilidad del sujeto para discriminar los Items Señal de los Items Ruido.

Omisiones (Omissions):

Ausencia de respuesta tras la presentación de Items Señal (letras distintas de X).

Comisiones (Commissions):

Presencia de respuesta tras la presentación de Items Ruido (X).

Perseveraciones (Perseverations):

Se considera una Perseveración cualquier respuesta con un Tiempo de Reacción menor de 100 mseg. Tales respuestas pueden ser respuestas lentas al estímulo precedente, respuestas aleatorias, respuestas anticipatorias o respuestas repetidas sin tener en cuenta el estímulo o los requerimientos de la tarea.

(A) Tiempo de Reacción Medio (Hit Reaction Time) [Hit RT]:

media de los Tiempos de Reacción ante los Items Señal contestados.

(B) Aumento del TR según aumenta la duración del Intervalo entre estímulos (Hit Reaction Time by Inter-Stimulus Interval Change) [Hit RT ISI Change]:

Refleja el aumento del TR según aumenta la duración del intervalo entre estímulos.

(C) Aumento del TR según progresa el test (cambio de Bloque) (Hit Reaction Time by Block Change) [Hit RT Block Change]:

Mide el aumento del TR según progresa el test.

Error Estándar de (A) (Hit RT Standard Error):

Nos informa de la consistencia de (A). Valores altos implican pérdida de consistencia.

Variabilidad del Error Estándar de (A) (Variability of Standar Error):

También nos informa sobre la consistencia de (A): mide el Error Estándar en 18 segmentos distintos del test y lo compara con el Error Estándar (General).

Error Estándar de (B) (Hit Reaction Time Standard Error by Inter-Stimulus Interval Change) [Hit RT SE ISI Change]:

Nos informa de la consistencia de (B). Valores altos implican pérdida de consistencia.

Error Estándar de (C) (Hit Reaction Time Standard Error by Block Change) [Hit RT SE Block Change]:

Nos informa de la consistencia de (C). Valores altos implican pérdida de consistencia.

Probabilidad de padecer TDAH (Confidence Index Associated with ADHD Assessment).

Tabla 29. Escalas que más saturan en cada uno de los tres factores del CPT-II

FACTORES	ESCALAS
Inatención	Detectabilidad (Detectability) [d'] Omisiones (Omissions) Comisiones (Commissions) (A) Tiempo de Reacción Medio (Hit Reaction Time) [Hit RT] (B) Aumento del TR según aumenta la duración del Intervalo entre estímulos (Hit Reaction Time by Inter-Stimulus Interval Change) [Hit RT ISI Change] Error Estándar de (A) (Hit RT Standard Error) Variabilidad del Error Estándar de (A) (Variability of Standar Error) Error Estándar de (B) (Hit Reaction Time Standard Error by Inter-Stimulus Interval Change) [Hit RT SE ISI Change]
Impulsividad	Comisiones (Commissions) Perseveraciones (Perseverations) (A) Tiempo de Reacción Medio (Hit Reaction Time) [Hit RT]: puntuaciones bajas
Pobre Vigilancia	(C) Aumento del TR según progresa el test (cambio de Bloque) (Hit Reaction Time by Block Change) [Hit RT Block Change] Error Estándar de (C) (Hit Reaction Time Standard Error by Block Change) [Hit RT SE Block Change]

2.6.4. PERFIL EJECUTIVO CONDUCTUAL.

Los inventarios conductuales a padres y profesores permitan obtener información con alto valor ecológico en lo relativo a las alteraciones psicopatológicas (inventarios de conductas de Achenbach) y al funcionamiento ejecutivo conductual.

Los inventarios de funciones ejecutivas conductuales de Gioia et al. (BRIEF y

BRIEF-P) [227, 376] permiten recabar información sobre el funcionamiento ejecutivo mostrado por el niño en su ambiente cotidiano (hogar, colegio, etc.).

El BRIEF-P se puede aplicar a niños entre los 2 y los 5:11 años.

El BRIEF está indicado para un rango de edad que va de los 5 a los 18 años.

En la actualidad el BRIEF, está siendo validado a población española por un equipo de profesionales, entre los cuales me encuentro. Los pacientes con NF1 base del presente trabajo forman parte de la muestra clínica para dicho estudio.

En la **Tabla 30** se detallan las escalas e índices, compartidos y específicos para los dos test. Ambos test ofrecen una Puntuación Global Ejecutiva.

Tabla 30. Escalas, Índice y Puntuaciones del BRIEF-P y BRIEF

ESCALA/ ÍNDICE/ PUNTUACIÓN	PRUEBA	NOMBRE/ DEFINICIÓN
Escalas Clínicas	BRIEF-P BRIEF	Inhibición [Inhibit]: Es la habilidad para resistir impulsos y detener la conducta a tiempo. Las personas con dificultades en este factor a menudo tienen dificultades para resistir los impulsos y para considerar las consecuencias de los actos antes de realizarlos
		Cambio Atencional [Shift]: Es la habilidad para hacer transiciones, tolerar los cambios, resolver problemas flexiblemente y cambiar el foco de atención de un estado mental o tema a otro. Un déficit en esta habilidad compromete la eficacia en la resolución de problemas; los niños se comportan rígida y rutinariamente y tienen dificultades para tolerar la frustración
		Control Emocional [Emotional Control]: Refleja la influencia de las Funciones Ejecutivas en la expresión y regulación de las propias emociones. El déficit implica dificultades en expresar o regular emociones, cambios de humor o lloro fácil y rabietas con una frecuencia excesiva para su edad
		Memoria Operativa [Working Memory]: Es la capacidad de mantener información en la mente mientras se completa una tarea, se codifica o almacena, o se generan metas y planes de acción. La memoria de trabajo es esencial para llevar a cabo actividades que requieren varios pasos. Los pacientes con dificultades en memoria de trabajo tienen problemas para recordar instrucciones complejas, perdiéndose a menudo en la tarea que están

ESCALA/ INDICE/ PUNTUACIÓN	PRUEBA	NOMBRE/ DEFINICIÓN
		<p>realizando</p> <p>Planificación [Plan / Organize]: Es importante en la resolución de problemas. Implica la capacidad de marcar un objetivo y determinar el mejor camino para conseguirlo, paso a paso, así como la habilidad de ordenar la información y discriminar las ideas principales o palabras clave cuando se aprende o comunica información, tanto de forma oral como escrita. Los pacientes con déficits en Planificación a menudo se sienten abrumados por la información que les resulta excesiva. Pueden aproximarse a las tareas azarosamente o de forma poco sistemática y, a menudo, se pierden en detalles olvidando el tema central.</p>
		<p>Iniciativa [Initiate]: Es la habilidad de empezar una tarea o actividad sin que te inciten a hacerlo. Comprende la habilidad para generar ideas, respuestas o estrategias para la solución de problemas</p> <p>Organización de Materiales [Organisation of Materials]: Mide la habilidad del niño para ser organizado en el trabajo y el juego, y ordenado con sus pertenencias (en el pupitre, cajones, mochila y habitación)</p>
	BRIEF	<p>Supervisión / Monitorización [Monitor / Task Completion]: Incluye la Supervisión / Monitorización tanto en la Ejecución de Tareas (trabajo) como en la Interacción Interpersonal (conciencia interpersonal). La Monitorización de Tareas refleja la habilidad de comprobar, durante la ejecución o poco después de terminarla, si se ha conseguido el objetivo. La Monitorización en la Interacción Interpersonal refleja la conciencia sobre el efecto que la propia conducta tiene en los demás. Los niños con dificultades en la Supervisión / Monitorización ejecutan rápidamente las tareas, cometen errores por descuido y tienen dificultades para detectar los errores en su trabajo.</p>
Índices	BRIEF-P BRIEF	<p>Autocontrol Inhibitorio (ISCI) [Inhibitory Self-Control Index] / Regulación Conductual (BRI) [Behavioral Regulation Index]: Representa la capacidad del niño para modular, mediante el control inhibitorio, conductas y emociones. Este índice está compuesto de INHIBICIÓN, CAMBIO ATENCIONAL y CONTROL EMOCIONAL. Una adecuada capacidad de Autocontrol Inhibitorio es fundamental para el desarrollo de las habilidades emergentes metacognitivas de Solución de Problemas</p> <p>Metacognición Emergente (EMI) [Emergent Metacognition Index] / Metacognición (MI) [Metacognition Index]: Refleja la capacidad para iniciar, planificar, organizar, supervisar y sustentar la memoria operativa. Está compuesta de MEMORIA OPERATIVA y PLANIFICACIÓN / ORGANIZACIÓN, más INICIATIVA, ORGANIZACIÓN DE MATERIALES y SUPERVISIÓN /</p>

ESCALA/ INDICE/ PUNTUACIÓN	PRUEBA	NOMBRE/ DEFINICIÓN
		MONITORIZACIÓN si el niño tiene al menos 5a
	BRIEF-P	Flexibilidad (FI) [Flexibility Index]: Representa la habilidad para moverse flexiblemente entre conductas y emociones. Está compuesta de CAMBIO ATENCIONAL y de CONTROL EMOCIONAL. Es importante para el desarrollo de la habilidad para regular conductas y las emociones
Puntuación Global	BRIEF-P BRIEF	Global Ejecutivo (GEC) [Global Executive Composite]: es una puntuación compuesta (medida resumen) de todas las Escalas Clínicas del Brief

2.6.5. PERFIL PSICOPATOLÓGICO.

Los inventarios de conductas de Achenbach [284, 373-375] se administran a padres (CBCL 1½-5 y CBCL) y profesores (C-TRF y TRF), y permiten recabar información sobre el comportamiento del niño en su ambiente cotidiano (hogar, escuela, etc.) en los últimos 2/6 meses. Además de evaluar la presencia de psicopatología en el niño, obtiene información demográfica de éste, de sus competencias, de sus posibles enfermedades o discapacidades, y de las preocupaciones sobre él.

El CBCL 1½-5 (Child Behavior CheckList 1½-5) y C-TRF (Caregiver-Teacher Report Form) están indicados para niños con edades comprendidas entre 1:6 y 5 años. Compuestos por 100 ítems de 3 alternativas de respuesta sobre la conducta del niño en los últimos 2 meses.

El CBCL (Child Behavior CheckList) y TRF (Teacher Report Form) está indicado para niños con edades comprendidas entre los 6 y 18 años. Compuestos por 113 ítems de 3 alternativas de respuesta sobre la conducta del niño en los últimos 6 meses el primero y 2 meses el segundo.

Está compuesto por 7/8 escalas de banda estrecha, y 2 escalas (dimensiones) de banda ancha (internalizante y externalizante). Dispone, además, de escalas DSM-IV que permiten orientar el diagnóstico clínico (Tabla 31).

Tabla 31. Dimensiones y escalas de los inventarios de Achenbach

DIMENSIÓN/ APARTADO	PRUEBA	ESCALA
INTERNALIZANTE	CBCL 1½-5 / C-TRF	Reactividad Emocional
	CBCL 1½-5 / C-TRF CBCL / TRF	Ansiedad/Depresión Aislamiento/Depresión Problemas Somáticos
EXTERNALIZANTE	CBCL / TRF	Desobediencia
	CBCL 1½-5 / C-TRF CBCL / TRF	Conductas Agresivas
OTROS	CBCL 1½-5	Problemas con el sueño
	CBCL / TRF	Problemas Sociales Problemas de Pensamiento
	CBCL 1½-5 / C-TRF CBCL / TRF	Problemas de Atención
DSM-IV	CBCL 1½-5 / C-TRF	Problemas Generalizados del Desarrollo
	CBCL / TRF	Problemas Somáticos Problemas de Conducta
	CBCL 1½-5 / C-TRF CBCL / TRF	Problemas Afectivos Problemas de Ansiedad TDAH Oposicionismo Desafiante

2.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

2.7.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

Las **variables cualitativas** se describen mediante frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Se construyen gráficos de barras simples y agrupados.

Las **variables cuantitativas** se describen con medidas de centralización y dispersión: media (M), desviación típica (SD), rangos intercuartílicos (Q1-Q3) y las puntuaciones máxima y mínima.

Para representar la **distribución** de los datos (variable CI) se utilizan diagramas de cajas y bigotes (box-plot), que representan la mediana, el rango intercuartílico y permiten indentificar valores outliers y extremos.

Para el estudio de la **normalidad** de las variables se utilizan métodos gráficos (histogramas) y el Test de Kolmogorov-Smirnov.

2.7.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

Las **comparaciones con el grupo Normativo** se utilizan para estudiar si las puntuaciones de la muestra y submuestras NF1 difieren significativamente de la media ($z=0$) ó difieren significativamente del punto de corte que delimita el rendimiento deficitario ($z=-1$). Se utilizan varios métodos en función del tamaño muestral:

A. Grupo NF1 (N=66): dado que la mayoría de las variables se ajustan a la normalidad y que el tamaño muestral es suficientemente grande, se utiliza el método paramétrico test t-Student.

B. Grupos NF1 Sin TDAH (N=35) y NF1 Con TDAH (N=31): si bien el tamaño

muestral es mayor de 30, en algunas variables existen numerosos sujetos perdidos y, aún cuando la distribución de las puntuaciones se ajusta a la normalidad, se decide estimar el intervalo de confianza para la media usando la distribución t-Student, y se comprueba si el intervalo de confianza contiene al 0 o al -1:

- Si contiene al 0, no podemos decir que la media de la variable difiera significativamente de 0.
- Si contiene al -1, no podemos decir que la media de la variable difiera significativamente de -1.

Se categorizan las variables según estén por encima, por debajo, o no difieran de $z=0$ ó $z=-1$

C. Grupos NF1 Inatento (N=13) y NF1 Combinado (N=18): si bien las puntuaciones de ambos grupos se ajustan a la distribución normal, debido al pequeño tamaño muestral, los intervalos de confianza son muy grandes, por lo que sólo se calcula y describe el intervalo de confianza para la media, usando la distribución t-Student.

Para realizar las **comparaciones intergrupos**, debido a las limitaciones de los tamaños muestrales de los grupos, se realizan test estadísticos no paramétricos. En concreto, se utiliza el test U de Mann Whitney para comparar dos muestras independientes y el test de Kruskal Wallis para más de dos muestras independientes. En este caso, para las comparaciones post-hoc se usa la corrección de Bonferroni, que consiste en dividir el error de tipo I global (0,05) entre el número de comparaciones.

Todas las comparaciones se realizan bilateralmente y tomando un nivel de significación de 0,05.

Como medida de **asociación entre variables cuantitativas** se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideran relevantes las correlaciones cuyo valores absolutos son iguales o superiores a 0,4. Se toma un nivel de significación de 0,05 (comparación bilateral).

Para estudiar la **asociación entre variables cualitativas** se realiza el test chi-

cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher (2x2).

Los cálculos han sido realizados usando el paquete estadístico SPSS Versión 17.

3. RESULTADOS

3.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

Los resultados del análisis descriptivo se agrupan en dos apartados. Por un lado se detallan los estadísticos descriptivos de las distintas variables y, por otro, se presentan los resultados del estudio de ajuste a la normalidad de las distribuciones de las puntuaciones de las variables cognitivas.

3.1.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

En las Tablas B-1 a B-7 del Anexo B se detallan el número de sujetos válidos y perdidos, así como las medidas de centralización y dispersión, media (M), desviación típica (SD), y rangos intercuartílicos (Q1-Q3), para las variables dependientes cognitivas según los distintos grupos y subgrupos.

3.1.2. ESTUDIO DE LA NORMALIDAD.

Las Tablas B-8 a B-14 del Anexo B muestran los resultados del estudio de normalidad realizado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov para todas las variables cognitivas y grupos.

En la muestra **NF1** todas las variables cognitivas se distribuyen normalmente excepto **Recuerdo Verbal Demorado** ($p=0,01$) con media $0,78\pm0,51$, **Recuerdo Visual Demorado** ($p=0,02$) con media $-0,14\pm0,54$, y **Secuenciación Motora** ($p=0,03$) con media $0,08\pm0,81$ (Figuras B-1 a B-3 del Anexo B).

Respecto a la distribución del CIT en la muestra NF1, a pesar de presentar dos máximos en el histograma, el diagrama de caja y bigotes (box-plot) y el contraste de hipótesis sobre la normalidad de la distribución nos indican que esta variable se distribuye normalmente ($p=0,91$) con una media igual a $-0,22\pm1,01$ (Tabla B-8 y Figuras B-4 y B-5 del

Anexo B).

En los grupos **NF1 Sin TDAH**, **NF1 Con TDAH**, **NF1 Inatento**, **NF1 Combinado** y **Control Con TDAH** todas las variables cognitivas se distribuyen según la curva normal ($p>0,05$).

En el grupo **Control Sin TDAH** todas las variables cognitivas se distribuyen según la curva normal ($p>0,05$), excepto **Recuerdo Visual Demorado** ($p=0,01$) que tiene una media de $0,12\pm0,48$ (Figura B-6 del Anexo B).

3.2. COMPARACIONES DEL GRUPO NF1.

Se ha comparado la puntuación de los sujetos en las variables cognitivas del grupo NF1, primero con el grupo Normativo, y después con los grupos Control. En este nivel de comparación intergrupo se considera la muestra NF1 de manera global (Tabla 32).

Tabla 32. Detalle de las 3 comparaciones intergrupos ⁽¹⁾

Comparación	Grupos			
1	NF1		Control Sin TDAH	Control Con TDAH
2	NF1 Sin TDAH	NF1 Con TDAH	Control Sin TDAH	Control Con TDAH
3	NF1 Inatento	NF1 Combinado	Control Sin TDAH	

⁽¹⁾ ■ grupos que se comparan

3.2.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS Y PERFILES.

En la **Tabla C-1 del Anexo C** se detallan los estadísticos descriptivos media (M), desviación típica (SD), y puntuación máxima y mínima de las variables para los grupos NF1, Control Sin TDAH y Control Con TDAH.

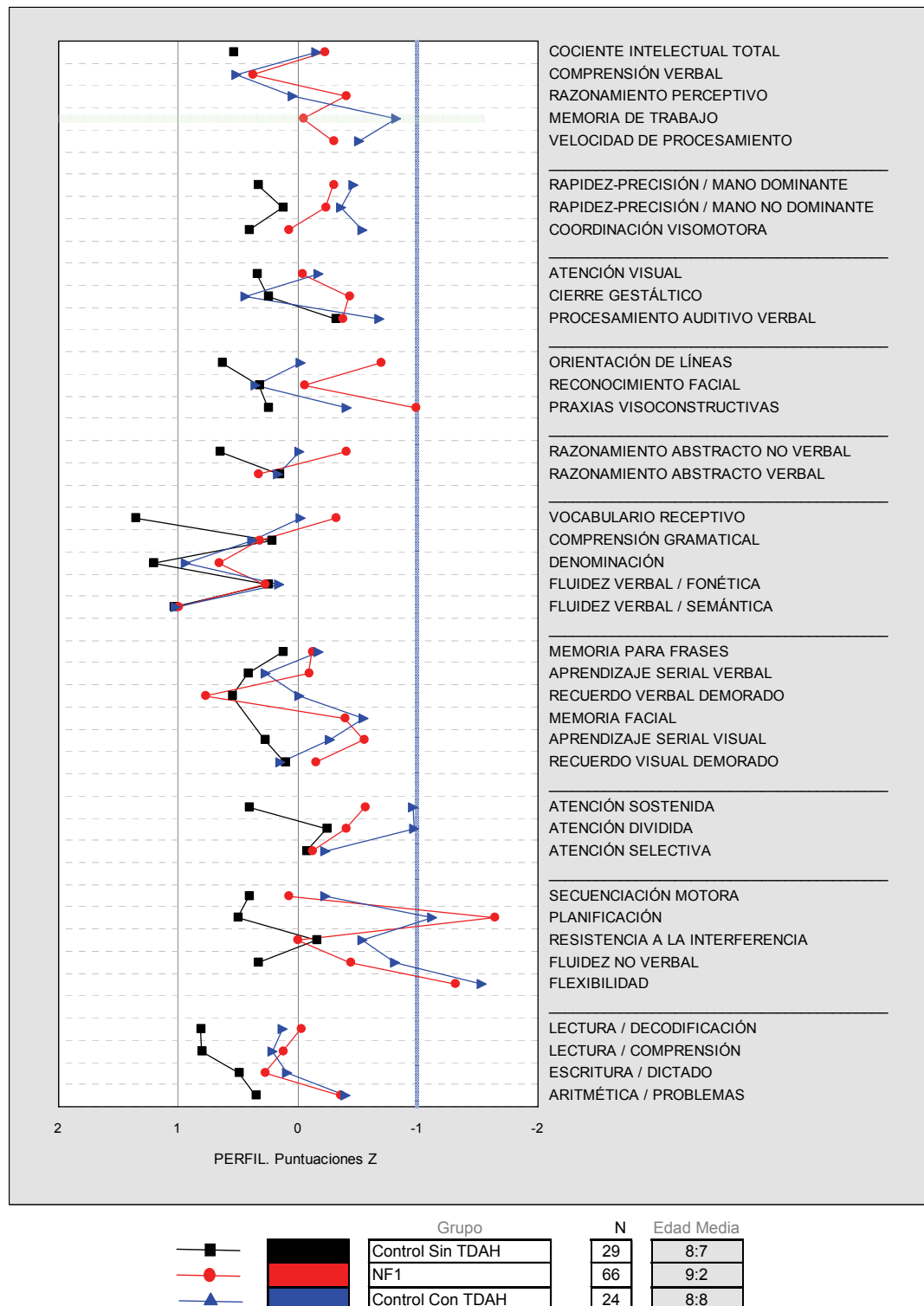
La **Figura C-1 del Anexo C** representa el diagrama de caja y bigotes de los CIT de los 3 grupos.

El grupo **NF1** obtiene el CIT menor ($M=-0,22\pm1,01$), seguido del grupo **Control Con TDAH** ($M=-0,15\pm0,87$). La puntuación más alta la obtiene el grupo **Control Sin TDAH** ($M=0,55\pm0,55$).

En la **Figura 29** se representan los perfiles cognitivos en puntuaciones típicas de los 3 grupos. Se resalta en color azul la línea $z=-1$ que es considerado el punto de corte que delimita el inicio del déficit cognitivo.

Alteraciones cognitivas en la NF1

Figura 29. Perfiles Cognitivos de los grupos NF1 y Controles



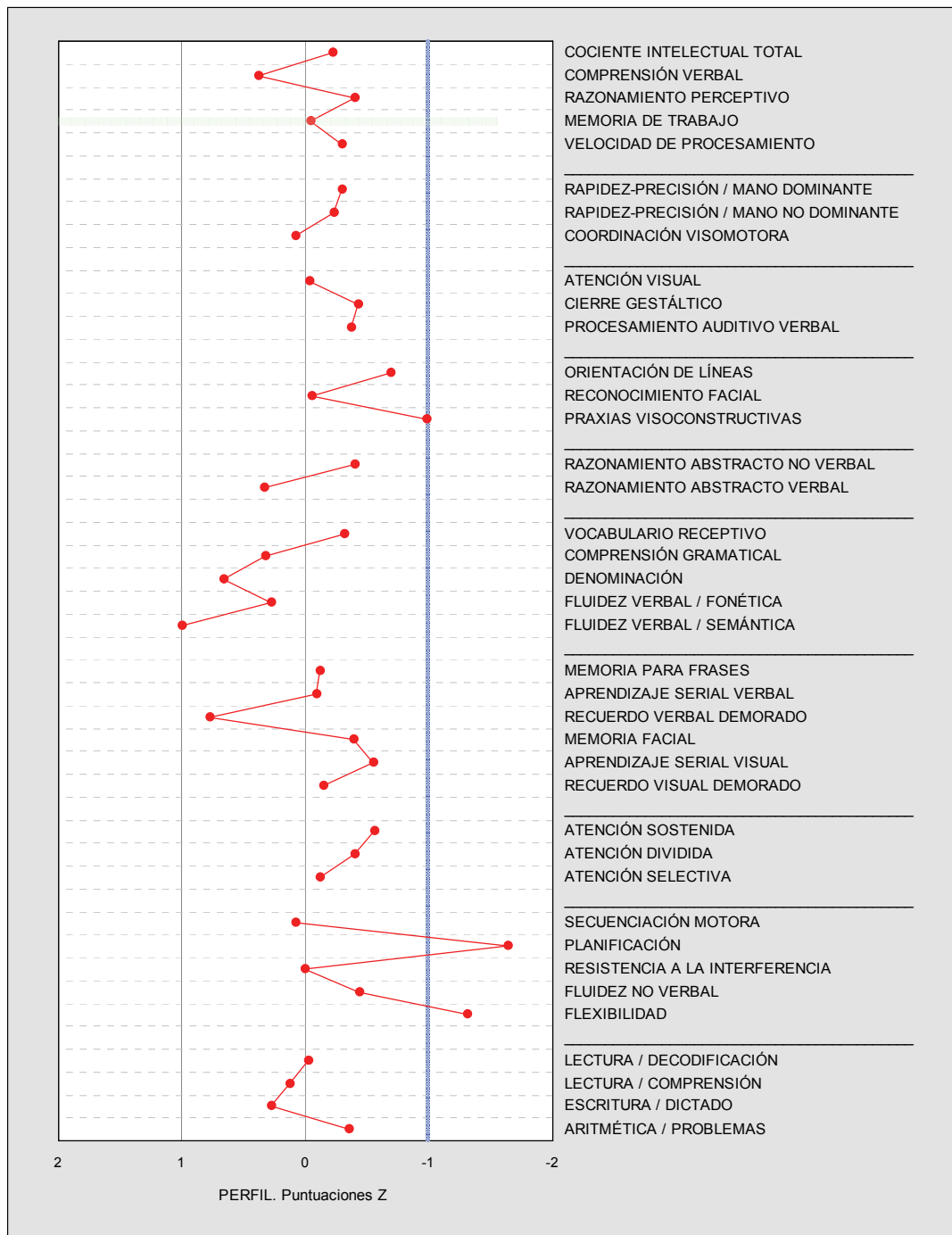
3.2.2. COMPARACIÓN CON EL GRUPO NORMATIVO.

En las Tablas C-2 y C-3 del Anexo C se muestran los resultados de las pruebas t-Student para una muestra, utilizadas para comparar las puntuaciones del grupo NF1 con $z=0$ y $z=-1$. El análisis de estos resultados permite clasificar las puntuaciones del grupo NF1 en las variables cognitivas, según estén por encima, por debajo o no difieran de $z=0$ ó $z=-1$. Los resultados de este análisis se muestran más adelante, en la Tabla 35 del apartado “Resumen de las comparaciones con el grupo normativo” donde serán comentados.

En la Figura 30 se representa el perfil cognitivo del grupo NF1 aisladamente, en relación a $z=0$ y $z=-1$.

Alteraciones cognitivas en la NF1

Figura 30. Perfil Cognitivo del grupo NF1 en relación a $z=0$ y $z=-1$



Grupo	N	Edad Media
NF1	66	9:2

3.2.3. COMPARACIONES CON LOS GRUPOS CONTROL.

Como se comentó en el apartado “Análisis estadístico”, debido a las limitaciones de los tamaños muestrales de los grupos, las comparaciones intergrupos se realizan mediante pruebas no paramétricas. En la Tabla C-4 del Anexo C se detallan los resultados del Test de Kruskal-Wallis. Los resultados de las pruebas post-hoc que consisten en comparaciones dos a dos mediante la prueba de Mann-Whitney de las variables que resultaron significativas en el Test de Kruskal-Wallis se recogen en las Tablas C-5 a C-7 del Anexo C. Como se realizan 3 comparaciones post-hoc, el nivel de significación, tras aplicar la corrección de Bonferroni, es de $0,05/3=0,016$. Los resultados de las comparaciones intergrupos se resumen y comentan más adelante, en el apartado “Resumen de las comparaciones intergrupos”.

3.3. COMPARACIONES DE LOS GRUPOS NF1 SIN TDAH Y NF1 CON TDAH.

Los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH, son comparados, primero, con el grupo Normativo, y después, entre sí y con los grupos Control. En este nivel de comparación intergrupo se divide a los sujetos de la muestra NF1 según padezcan comórbidamente TDAH o no (Tabla 33).

Tabla 33. Detalle de las 3 comparaciones intergrupos ⁽¹⁾

Comparación	Grupos			
1	NF1		Control Sin TDAH	Control Con TDAH
2	NF1 Sin TDAH	NF1 Con TDAH	Control Sin TDAH	Control Con TDAH
3	NF1 Inatento	NF1 Combinado	Control Sin TDAH	

⁽¹⁾ ■ grupos que se comparan

3.3.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS Y PERFILES.

En la Tabla D-1 del Anexo D se detallan los estadísticos descriptivos media (M), desviación típica (SD), y puntuación máxima y mínima de las variables para los grupos NF1 Sin TDAH, NF1 Con TDAH, Control Sin TDAH y Control Con TDAH.

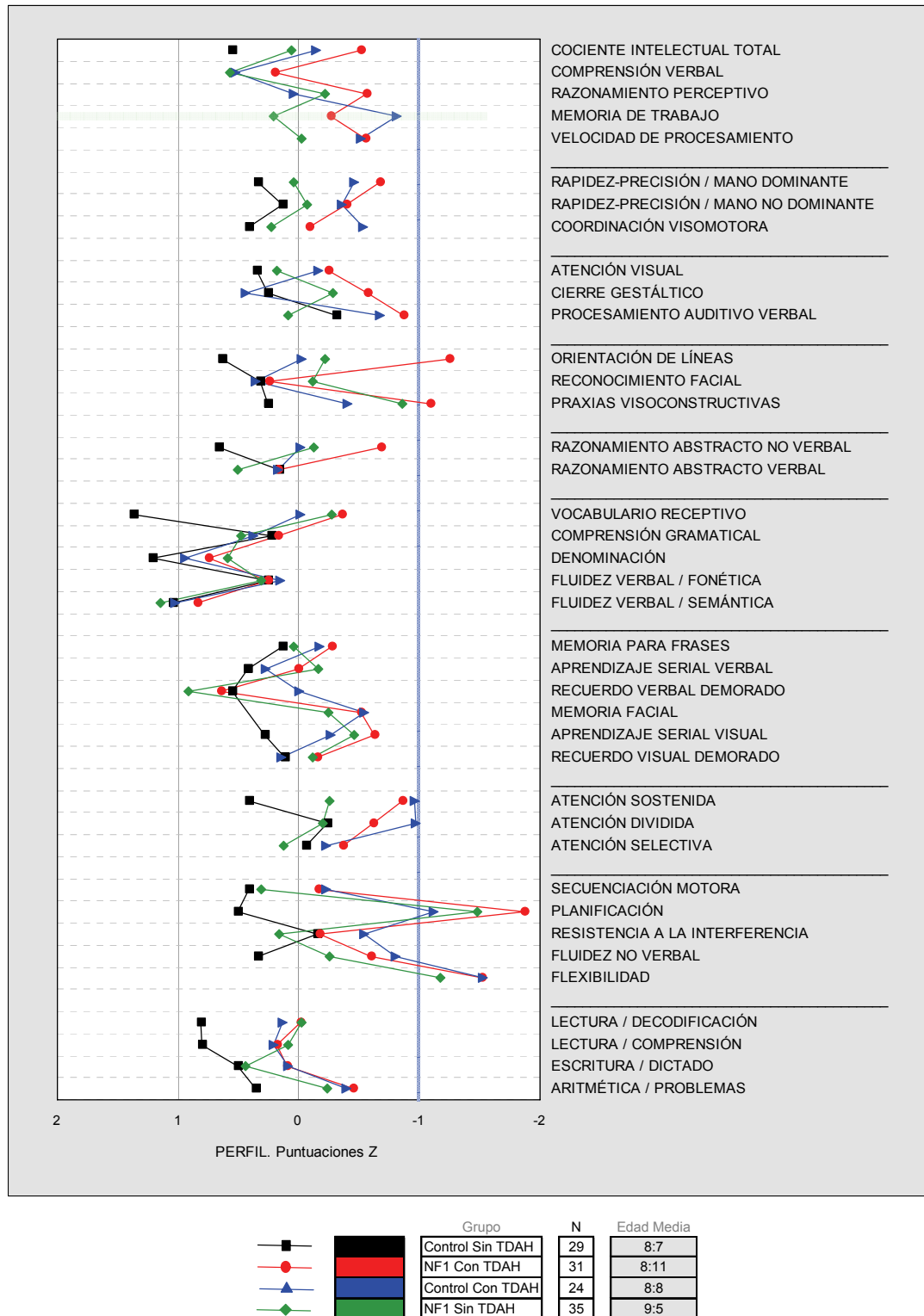
La Figura D-1 del Anexo D representa el diagrama de caja y bigotes de los CIT de los 4 grupos.

El grupo **NF1 Con TDAH** obtiene el CIT menor ($M=-0,52\pm1,02$), seguido del grupo **Control Con TDAH** ($M=-0,15\pm0,87$). Los grupos **NF1 Sin TDAH** ($M=0,06\pm0,92$) y **Control Sin TDAH** ($M=0,55\pm0,55$) obtienen puntuaciones medias por encima de 0, siendo las de este último grupo las mayores.

En la Figura 31 se representan los perfiles cognitivos en puntuaciones típicas de los 4 grupos. Se resalta en color azul la línea $z=-1$ que es considerado el punto de corte que delimita el inicio del déficit cognitivo.

Resultados

Figura 31. Perfiles Cognitivos de los grupos NF1 Sin TDAH, NF1 Con TDAH y los grupos Control



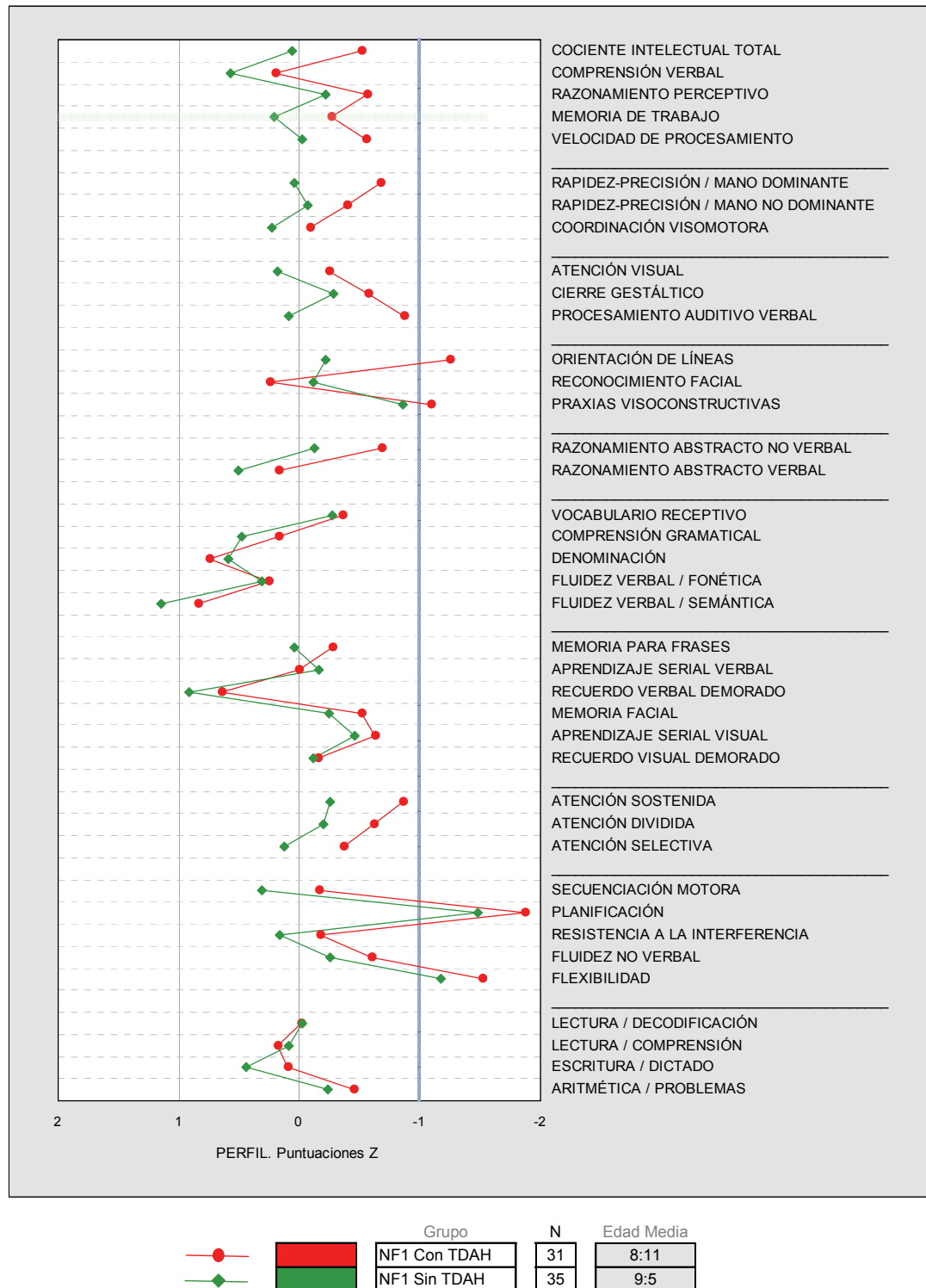
3.3.2. COMPARACIONES CON EL GRUPO NORMATIVO.

En la Tabla D-2 del Anexo D se muestran los intervalos de confianza para la media usando la distribución t-Student. Al comprobar si este intervalo contiene o no al 0 ó al -1, se pueden categorizar las variables según estén por encima, por debajo o no difieran de $z=0$ ó $z=-1$. Los resultados de este análisis se resumen más adelante, en la Tabla 36 del apartado “Resumen de las comparaciones con el grupo normativo” donde serán comentados.

En la Figura 32 se representa el perfil cognitivo de los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH, en relación a $z=0$ y $z=-1$.

Resultados

Figura 32. Perfiles Cognitivos de los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH en relación a $z=0$ y $z=-1$



3.3.3. COMPARACIONES CON LOS GRUPOS CONTROL.

En la Tabla D-3 del Anexo D se muestran los resultados del Test de Kruskal-Wallis. Los resultados de las pruebas post-hoc, que consisten en comparaciones dos a dos mediante la prueba de Mann-Whitney de las variables que resultaron significativas en el Test de Kruskal-Wallis se recogen en las Tablas D-4 a D-9 del Anexo D. Como se realizan 6 comparaciones post-hoc, el nivel de significación, tras aplicar la corrección de Bonferroni, es de $0,05/6=0,008$. Los resultados de las comparaciones intergrupos se resumen y comentan más adelante, en el apartado “Resumen de las comparaciones intergrupos”.

3.4. COMPARACIONES DE LOS GRUPOS NF1 INATENTO Y NF1 COMBINADO.

También se comparan las puntuaciones obtenidas por los sujetos de los grupos NF1 Inatento y NF1 Combinado, primero, con las del grupo Normativo, y después, entre sí y con las del grupo Control Sin TDAH. En este nivel de comparación intergrupo se divide a los sujetos del grupo NF1 Con TDAH según pertenezcan al tipo Inatento o Combinado (Tabla 34). No se realizan comparaciones con el grupo Control Con TDAH, una vez éste hubiera sido subdividido en Inatento y Combinado, debido al reducido tamaño que tendrían estos subgrupos

Tabla 34. Detalle de las 3 comparaciones intergrupos ⁽¹⁾

Comparación		Grupos		
1		NF1	Control Sin TDAH	Control Con TDAH
2	NF1 Sin TDAH	NF1 Con TDAH	Control Sin TDAH	Control Con TDAH
3		NF1 Inatento	NF1 Combinado	Control Sin TDAH

⁽¹⁾ ■ grupos que se comparan

3.4.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS Y PERFILES.

En la **Tabla E-1 del Anexo E** se detallan los estadísticos descriptivos media (M), desviación típica (SD), y puntuación máxima y mínima de las variables para los grupos **NF1 Inatento**, **NF1 Combinado** y **Control Sin TDAH**.

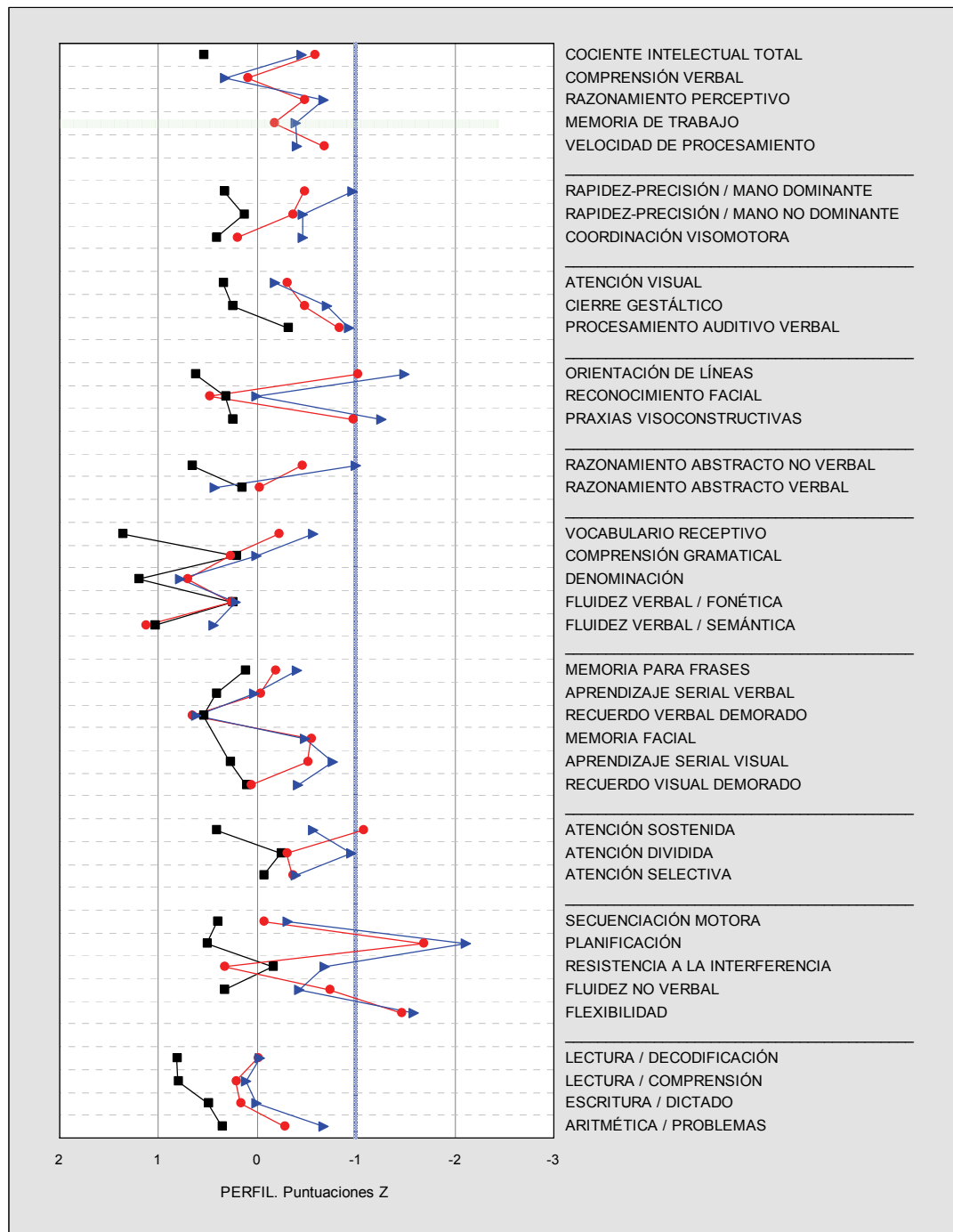
La **Figura E-1 del Anexo E** representa el diagrama de caja y bigotes de los CIT de los 3 grupos.

El grupo **NF1 Combinado** obtiene el CIT menor ($M=-0,57\pm1,05$), seguido del grupo **NF1 Inatento** ($M=-0,45\pm1,02$). El grupo **Control Sin TDAH** ($M=0,55\pm0,55$) obtienen puntuaciones medias por encima de 0.

En la **Figura 33** se representan los perfiles cognitivos en puntuaciones típicas de los 3 grupos. Se resalta en color azul la línea $z=-1$ que es considerado el punto de corte que delimita el inicio del déficit cognitivo.

Alteraciones cognitivas en la NF1

Figura 33. Perfiles Cognitivos de los grupos NF1 Inatento, NF1 Combinado y Control Sin TDAH



Grupo		N	Edad Media
Control Sin TDAH		29	8:7
NF1 Combinado		18	8:9
NF1 Inatento		13	9:0

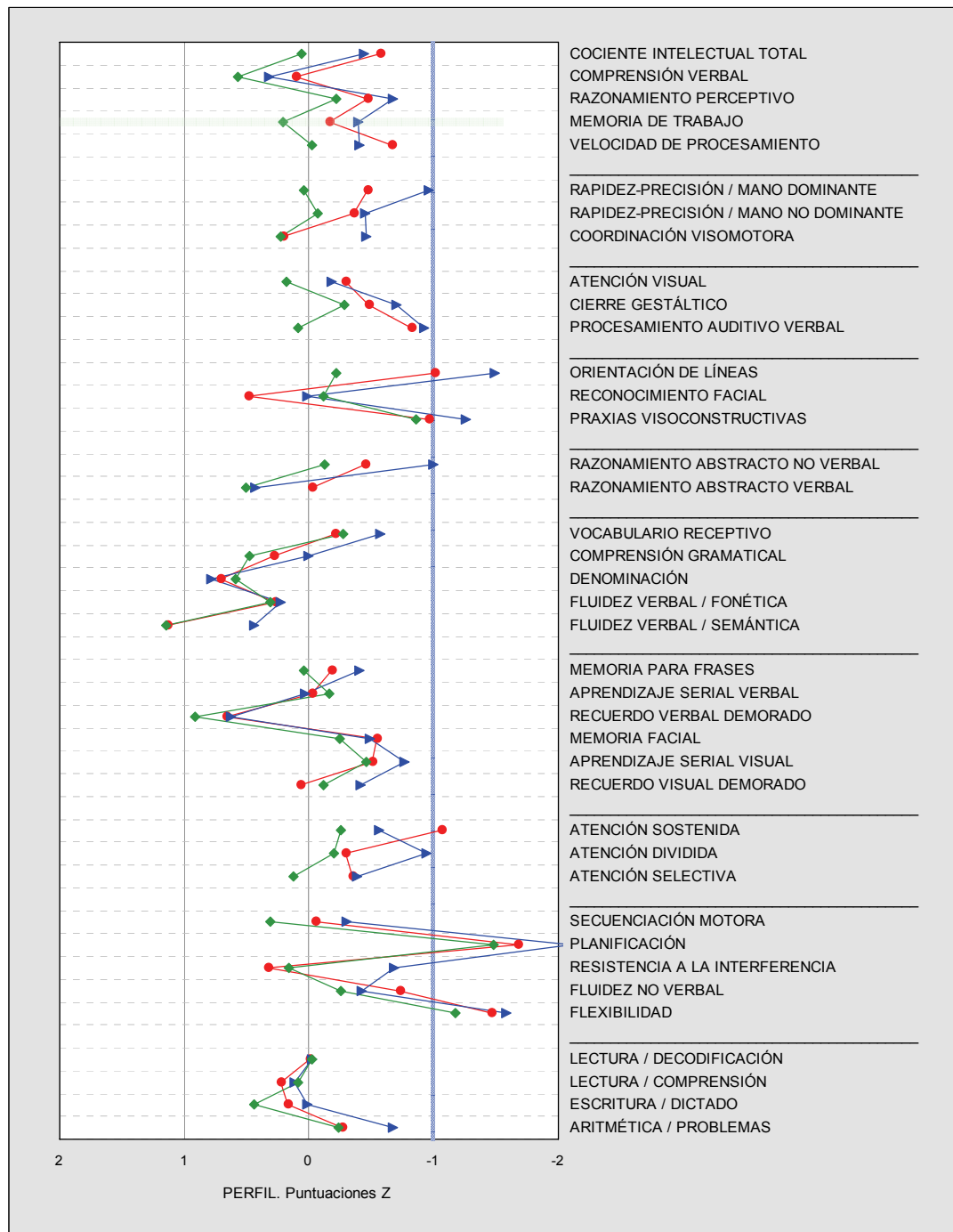
3.4.2. COMPARACIONES CON EL GRUPO NORMATIVO.

En la **Tabla E-2 del Anexo E** se muestran los intervalos de confianza para la media usando la distribución t-Student. Debido al pequeño tamaño de los grupos NF1 Inatento y NF1 Combinado, los intervalos de confianza son muy grandes, por lo que no es posible realizar una categorización de las variables en función de su posición respecto a $z=0$ ó $z=-1$.

En la **Figura 34** se representa el perfil cognitivo de los grupos NF1 Inatento, NF1 Combinado y Control Sin TDAH, en relación a $z=0$ y $z=-1$.

Alteraciones cognitivas en la NF1

Figura 34. Perfiles Cognitivos de los Grupos NF1 Inatento, NF1 Combinado y NF1 Sin TDAH



Grupo		N	Edad Media
●	NF1 Combinado	18	8:9
▲	NF1 Inatento	13	9:0
◆	NF1 Sin TDAH	35	9:5

3.4.3. COMPARACIONES CON EL GRUPO CONTROL SIN TDAH.

En la **Tabla E-3 del Anexo E** se muestran los resultados del Test de Kruskal-Wallis. Los resultados de las pruebas post-hoc que consisten en comparaciones dos a dos mediante la prueba de Mann-Whitney de las variables que resultaron significativas en el Test de Kruskal-Wallis se recogen en las **Tablas E-4 a E-6 del Anexo E**. Como se realizan 3 comparaciones post-hoc, el nivel de significación, tras aplicar la corrección de Bonferroni, es de $0,05/3=0,016$. Los resultados de las comparaciones intergrupos se resumen y comentan más adelante, en el apartado **“Resumen de las comparaciones intergrupos”**.

3.5. RESUMEN DE LAS COMPARACIONES CON EL GRUPO NORMATIVO.

Las comparaciones mediante la prueba t-Student de las puntuaciones del grupo NF1 respecto a $z=0$ y $Z=-1$ permiten clasificar cada variable cognitiva según las siguientes categorías: “Mayor que $z=0$ ”, “No difiere de $z=0$ ”, “Menor que $z=0$ ”, “No difiere de $z=-1$ ” y “Menor de $z=-1$ ”. Las funciones cognitivas incluidas en estas dos últimas categorías se pueden considerar deficitarias para el grupo NF1 en relación a su grupo normativo. En la **Tabla 35** se agrupan las diferentes variables por categorías.

Tabla 35. Grupo NF1: Categorización de las variables cognitivas según los resultados de la Prueba t de Student para $z=0$ y $z=-1$

GRUPO NF1	
Mayor que $z=0$	
Cog_CV	
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	
Cog_ComprensiónGramatical	
Cog_Denominación	
Cog_FluidezVerbalSemántica	
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	
Cog_EscrituraDictado	
No difiere de $z=0$	
Cog_CIT	
Cog_MT	
Cog_Motricidad_NoDominante	
Cog_CoordinaciónVisomotora	
Cog_AtenciónVisual	
Cog_ReconocimientoFacial	
Cog_FluidezVerbalFonética	
Cog_MemoriaFrases	
Cog_AprendizajeSerialVerbal	
Cog_RecuerdoVisualDemorado	
Cog_AtenciónSelectiva	
Cog_SecuenciaciónMotora	
Cog_ResistenciaInterferencia	
Cog_LecturaDecodificación	
Cog_LecturaComprensión	
Menor que $z=0$	
Cog_RP	
Cog_VP	
Cog_Motricidad_Dominante	

Resultados

GRUPO NF1
Cog_CierreGestáltico
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal
Cog_VocabularioReceptivo
Cog_MemoriaFacial
Cog_AprendizajeSerialVisual
Cog_AtenciónSostenida
Cog_AtenciónDividida
Cog_FluidezNoVerbal
Cog_AritméticaProblemas
DÉFICIT
No difiere de $z=-1$
Cog_OrientacionLíneas
Cog_PraxiasVisoconstructivas
Cog_Flexibilidad
Menor que $z=-1$
Cog_Planificación

Los sujetos del grupo NF1 tienen un **CIT** ($M=-0,22\pm 1,01$) que no difiere estadísticamente de la media del grupo Normativo ($t=-1,73$; $p=0,088$). Sin embargo, si atendemos a los índices que conforman el CIT, se comprueba que aunque **CV** ($M=0,38\pm 1,23$) está por encima de la media normativa ($t=-2,24$; $p=0,030$) y **MT** ($M=-0,04\pm 0,99$) no difiere de ésta ($t=-0,27$; $p=0,786$), los índices **RP** ($M=-0,40\pm 1,06$) y **VP** ($M=-0,29\pm 0,83$) se sitúan por debajo con ($t=-2,70$; $p=0,009$) y ($t=-2,75$; $p=0,008$) respectivamente. Varias **funciones cognitivas no verbales** se sitúan también por debajo de $z=0$: **Motricidad con la mano Dominante** ($M=-0,29\pm 1,17$; $t=-2,03$; $p=0,047$), **Cierre Gestáltico** ($M=-0,42\pm 1,02$; $t=-3,33$; $p=0,001$), **Razonamiento Abstracto No Verbal** ($M=-0,40\pm 1,04$; $t=-3,03$; $p=0,004$), **Memoria Facial** ($M=-0,28\pm 0,95$; $t=-3,01$; $p=0,004$), **Aprendizaje Serial Visual** ($M=-0,55\pm 0,93$; $t=-4,40$; $p=0,000$), **Fluidez No Verbal** ($M=-$

0,43±1,25; $t=-2,45$; $p=0,018$) y **Aritmética-Problemas** ($M=-0,35\pm1,07$; $t=-2,35$; $p=0,023$) Dos **funciones verbales** se sitúan por debajo de $z=0$: **Procesamiento Auditivo Verbal** ($M=-0,36\pm1,29$; $t=-2,29$; $p=0,025$) y **Vocabulario Receptivo** ($M=-0,31\pm0,84$; $t=-3,05$; $p=0,003$) . Las funciones **Atención Sostenida** ($M=-0,55\pm0,89$) y **Atención Dividida** ($M=-0,39\pm0,88$) también obtienen puntuaciones por debajo de la media normativa. Por último, son deficitarias ($z\leq-1$) dos **funciones no verbales**: **Orientación de Líneas** ($M=-0,69\pm1,73$; $t=1,20$; $p=0,235$) y **Praxias Visoconstructivas** ($M=-0,98\pm1,36$; $t=-0,12$; $p=0,905$); y dos **funciones ejecutivas**: **Flexibilidad** ($M=-1,31\pm1,04$; $t=-1,82$; $p=0,077$) y **Planificación** ($M=-1,64\pm1,13$; $t=-3,46$; $p=0,001$), estando esta última por debajo de la puntuación $z=-1$.

En las Figuras F-1 a F-4 del Anexo F se muestran los histogramas de las variables deficitarias para el grupo NF1

La Tabla 36 muestra la clasificación respecto $z=0$ y $z=-1$ de las variables cognitivas en los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH tras analizar los intervalos de confianza para la media utilizando la distribución t-Student. Al comprobar si este intervalo contiene o no al 0 ó al -1, se categorizan las variables según estén por encima, por debajo o no difieran de $z=0$ ó $z=-1$.

Tabla 36. Grupos NF1 Con TDAH y NF1 Sin TDAH

Categorización de las variables cognitivas según el intervalo de confianza para la media ⁽¹⁾

NF1 Sin TDAH	NF1 Con TDAH
Mayor que $z=0$	
Cog_CV	Cog_Denominación
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	Cog_FluidezVerbalSemántica
Cog_ComprensiónGramatical	Cog_RecuerdoVerbalDemorado
Cog_Denominación	
Cog_FluidezVerbalSemántica	
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	
Cog_SecuenciaciónMotora	

Resultados

NF1 Sin TDAH	NF1 Con TDAH
Cog_EscrituraDictado	
No difiere de $z=0$	
Cog_CIT	Cog_CV *
Cog_RP	Cog_MT
Cog_MT	Cog_CoordinaciónVisomotora
Cog_VP	Cog_AtenciónVisual
Cog_Motricidad_Dominante	Cog_ReconocimientoFacial
Cog_Motricidad_NoDominante	Cog_RazonamientoAbstractoVerbal *
Cog_CoordinaciónVisomotora	Cog_ComprensiónGramatical *
Cog_AtenciónVisual	Cog_FluidezVerbalFonética
Cog_CierreGestáltico	Cog_AprendizajeSerialVerbal
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	Cog_RecuerdoVisualDemorado
Cog_OrientacionLíneas	Cog_SecuenciaciónMotora *
Cog_ReconocimientoFacial	Cog_ResistenciaInterferencia
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	Cog_LecturaDecodificación
Cog_VocabularioReceptivo	Cog_LecturaComprensión
Cog_FluidezVerbalFonética	Cog_EscrituraDictado *
Cog_MemoriaFrases	Cog_AritméticaProblemas
Cog_AprendizajeSerialVerbal	
Cog_MemoriaFacial	
Cog_RecuerdoVisualDemorado	
Cog_AtenciónSostenida	
Cog_AtenciónDividida	
Cog_AtenciónSelectiva	
Cog_ResistenciaInterferencia	
Cog_FluidezNoVerbal	
Cog_LecturaDecodificación	
Cog_LecturaComprensión	
Cog_AritméticaProblemas	
Menor que $z=0$	
Cog_AprendizajeSerialVisual	Cog_CIT *
	Cog_VP *

NF1 Sin TDAH	NF1 Con TDAH
	Cog_Motricidad_NoDominante *
	Cog_CierreGestáltico *
	Cog_VocabularioReceptivo *
	Cog_MemoriaFrases *
	Cog_MemoriaFacial *
	Cog_AprendizajeSerialVisual
	Cog_AtenciónDividida *
	Cog_AtenciónSelectiva *
DÉFICIT	
No difiere de $z=-1$	
Cog_PraxiasVisoconstructivas	Cog_RP **
Cog_Planificación	Cog_Motricidad_Dominante **
Cog_Flexibilidad	Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal **
	Cog_OrientacionLíneas **
	Cog_PraxiasVisoconstructivas
	Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal **
	Cog_AtenciónSostenida **
	Cog_FluidezNoVerbal **
	Cog_Flexibilidad
Menor que $z=-1$	
	Cog_Planificación *

Negrita *: Caída de la puntuación en una categoría.

Negrita **: Caída de la puntuación en dos categorías.

⁽¹⁾ Se comprueba si el intervalo de confianza contiene $z=0$ ó $z=-1$.

Los sujetos del grupo **NF1 Sin TDAH** tienen un **CIT** ($M=0,06\pm0,92$; $IC=-0,26, 0,38$) que no difiere estadísticamente de la media del grupo Normativo. Si atendemos a los índices que conforman el CIT, se comprueba que **CV** ($M=0,57\pm1,29$; $IC=0,04, 1,10$) está por encima de la media normativa, mientras que **MT** ($M=-0,21\pm0,89$; $IC=-0,16, 0,58$), **RP** ($M=-0,22\pm0,88$; $IC=-0,59, 0,14$) y **VP** ($M=-0,03\pm0,80$; $IC=-0,31, 0,26$) no difieren de ésta.

Aprendizaje Serial Visual ($M=-0,46\pm1,08$; $IC=-0,88, -0,04$) tiene una puntuación significativamente menor que $z=0$. Existen tres variables que obtienen puntuaciones deficitarias (no difieren de $z=-1$): **Praxias Visoconstructivas** ($M=-0,86\pm1,08$; $IC=-1,31, -0,41$) , **Planificación** ($M=-1,48\pm1,19$; $IC=-1,99, -0,97$) y **Flexibilidad** ($M=-1,17\pm1,03$; $IC=-1,62, -0,73$).

Los sujetos del grupo **NF1 Con TDAH** tienen un **CIT** ($M=-0,52\pm1,02$; $IC=-0,89, -0,14$) que, aunque no es deficitario, se sitúa significativamente por debajo de la media del grupo Normativo. En cuanto a los índices generales, dos de ellos no difieren de $z=0$: **CV** ($M=0,20\pm1,16$; $IC=-0,26, 0,66$) y **MT** ($M=-0,27\pm1,03$; $IC=-0,67, 0,14$), mientras que **VP** ($M=-0,56\pm0,78$; $IC=-0,84, -0,27$) es menor de $z=0$ y **RP** ($M=-0,56\pm1,19$; $IC=-1,03, -0,09$) no difiere de $z=-1$. Algunas **funciones cognitivas no verbales** obtienen puntuaciones significativamente menores que $z=0$: **Motricidad no Dominante** ($M=-0,40\pm0,99$; $IC=-0,76, -0,04$), **Cierre Gestáltico** ($M=-0,57\pm1,16$; $IC=-1,00, -0,14$), **Memoria Facial** ($M=-0,52\pm0,89$; $IC=-0,86, -0,17$), y **Aprendizaje serial visual** ($M=-0,63\pm0,76$; $IC=-0,92, -0,34$). También existen 2 **funciones verbales** con resultados menores que $z=0$: **Vocabulario Receptivo** ($M=-0,36\pm0,83$; $IC=-0,67, -0,06$) y **Memoria para Frases** ($M=-0,27\pm0,65$; $IC=-1,51, -0,04$). Las funciones **Atención Dividida** ($M=-0,62\pm0,78$; $IC=-0,98, -0,25$) y **Atención Selectiva** ($M=-0,36\pm0,70$; $IC=-0,62, -0,11$) también tienen puntuaciones significativamente menores que $z=0$. Por otro lado, son deficitarias (no difieren de $z=-1$) las puntuaciones de las **funciones no verbales: Motricidad Dominante** ($M=-0,67\pm1,26$; $IC=-1,14, -0,21$), **Orientación de Líneas** ($M=-1,25\pm1,91$; $IC=-2,14, -0,36$), **Praxias Visoconstructivas** ($M=-1,09\pm1,60$; $IC=-1,73, -0,44$), **Razonamiento Abstracto No Verbal** ($M=-0,68\pm1,07$; $IC=-1,07, -0,29$) y **Fluidez No Verbal** ($M=-0,56\pm1,19$; $IC=-1,03, -0,09$). Ocurre lo mismo con **Procesamiento Auditivo Verbal** ($M=-0,60\pm1,09$; $IC=-1,04, -0,16$), **Atención sostenida** ($M=-0,86\pm0,89$; $IC=-1,18, -0,53$), y **Flexibilidad** ($M=-1,52\pm1,05$; $IC=-2,10, -0,93$). **Planificación** ($M=-1,87\pm1,04$; $IC=-2,45, -1,30$) es la única variable en que la media es significativamente menor que $z=-1$.

Para tratar de poner en relación estos resultados se contruye la **Tabla 37** en la que se representa de manera conjunta la clasificación de las variables cognitivas en relación al grupo normativo ($z=0$ y $z=-1$) para los grupos NF1, NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH.

Alteraciones cognitivas en la NF1

Tabla 37. Categorización conjunta de las variables cognitivas respecto a $z=0$ y $z=-1$ de los grupos NF1, NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH ⁽¹⁾

VD	GRUPO	NO DÉFICIT			DÉFICIT		
		$z=0$			$z=-1$		
		>	=	<	=	<	
Cog_CIT	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_CV	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_RP	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_MT	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_VP	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_Motricidad_Dominante	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						

Resultados

		NO DÉFICIT			DÉFICIT		
		z=0			z=-1		
VD	GRUPO	>	=	<	=	<	
Cog_Motricidad_NoDominante	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_CoordinaciónVisomotora	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_AtenciónVisual	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_CierreGestáltico	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_OrientacionLíneas	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_ReconocimientoFacial	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						

Alteraciones cognitivas en la NF1

		NO DÉFICIT			DÉFICIT		
		z=0			z=-1		
VD	GRUPO	>	=	<	=	<	
Cog_PraxiasVisoconstructivas	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_VocabularioReceptivo	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_ComprensiónGramatical	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_Denominación	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_FluidezVerbalFonética	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						

Resultados


		NO DÉFICIT			DÉFICIT	
		z=0			z=-1	
VD	GRUPO	>	=	<	=	<
Cog_FluidezVerbalSemántica	NF1					
	NF1 Sin TDAH					
	NF1 Con TDAH					
Cog_MemoriaFrases	NF1					
	NF1 Sin TDAH					
	NF1 Con TDAH					
Cog_AprendizajeSerialVerbal	NF1					
	NF1 Sin TDAH					
	NF1 Con TDAH					
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	NF1					
	NF1 Sin TDAH					
	NF1 Con TDAH					
Cog_MemoriaFacial	NF1					
	NF1 Sin TDAH					
	NF1 Con TDAH					
Cog_AprendizajeSerialVisual	NF1					
	NF1 Sin TDAH					
	NF1 Con TDAH					
Cog_RecuerdoVisualDemorado	NF1					
	NF1 Sin TDAH					
	NF1 Con TDAH					

Alteraciones cognitivas en la NF1

		NO DÉFICIT			DÉFICIT		
		z=0			z=-1		
VD	GRUPO	>	=	<	=	<	
Cog_AtenciónSostenida	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_AtenciónDividida	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_AtenciónSelectiva	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_SecuenciaciónMotora	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_Planificación	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_ResistenciaInterferencia	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_FluidezNoVerbal	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						

Resultados

VD	GRUPO	NO DÉFICIT			DÉFICIT		
		z=0			z=-1		
		>	=	<	=	<	
Cog_Flexibilidad	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_LecturaDecodificación	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_LecturaComprensión	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_EscrituraDictado	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						
Cog_AritméticaProblemas	NF1						
	NF1 Sin TDAH						
	NF1 Con TDAH						

(1)  Categoría que ocupa la variable para un grupo concreto.

A la vista de estos resultados, se pueden clasificar las variables cognitivas de la muestra NF1 en función de si su puntuación media cae o no ante la presencia comórbida de TDAH y de si ésta es deficitaria o no. En la **Tabla 38** se muestra esta clasificación.

En las **Figuras F-5 a F-24 del Anexo F** se presentan los histogramas de las funciones

cognitivas que han resultado deficitarias para los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH.

Tabla 38. Categorización de las variables cognitivas de la muestra NF1 en función de si su puntuación media cae o no ante la presencia comórbida de TDAH, y de si ésta es deficitaria o no

CAEN	NO DEFICITARIAS	CIT CV VP Motricidad No Dominante Cierre Gestáltico Razonamiento Abstracto Verbal Vocabulario Receptivo Comprensión Gramatical Memoria de Frases Memoria Facial Atención Dividida Atención Selectiva Secuenciación Motora Escritura Dictado
	DEFICITARIAS previamente no deficitarias	RP Motricidad Dominante Procesamiento Auditivo Verbal Orientación de Líneas Razonamiento Abstracto No Verbal Atención Sostenida Fluidez No Verbal
	DEFICITARIAS previamente deficitarias	Planificación
ESTABLES	NO DEFICITARIAS	MT Coordinación Visomotora Atención Visual
		Reconocimiento Facial Denominación Fluidez Verbal Fonética

Resultados

		Fluidez Verbal Semántica
		Aprendizaje Serial Verbal
		Recuerdo Verbal Demorado
		Aprendizaje Serial Visual
		Recuerdo Visual Demorado
		Resistencia a la Interferencia
		Lectura-Decodificación
		Lectura-Comprensión
		Aritmética-Problemas
	DEFICITARIAS	Praxias Visoconstructivas
		Flexibilidad

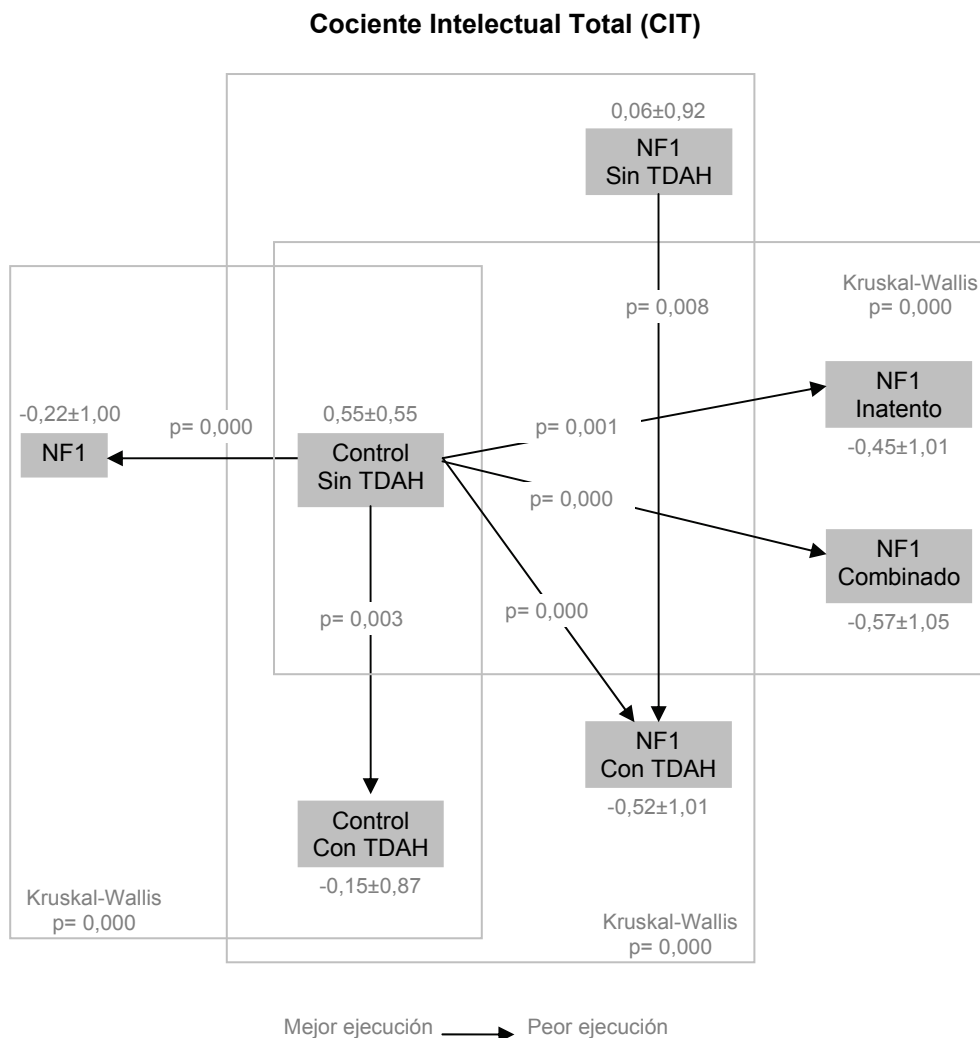
3.6. RESUMEN DE LAS COMPARACIONES INTERGRUPOS.

A continuación se muestran una serie de esquemas gráficos (Figuras 35 a 56) que resumen las comparaciones intergrupos. Se construye un esquema por variable del perfil cognitivo en la que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre, al menos, dos grupos. En cada esquema se representan los distintos grupos, junto con sus medias y desviaciones típicas. Cuando es pertinente, porque existen diferencias estadísticamente significativas, se dibujan flechas que unen grupos, cuyo sentido va de mejor a peor ejecución en la tarea que mide esa función, es decir de mayor a menor puntuación media. Se detallan los valores-p (prueba de Mann-Whitney) para las diferencias significativas. También se muestran los valores-p (prueba de Kruskal-Wallis) para cada variable, según la comparación intergrupos de que se trate (Tabla 39). Los grupos pertenecientes a cada una de las tres comparaciones intergrupos quedan circunscritos por un rectángulo.

Tabla 39. Detalle de las 3 comparaciones intergrupos

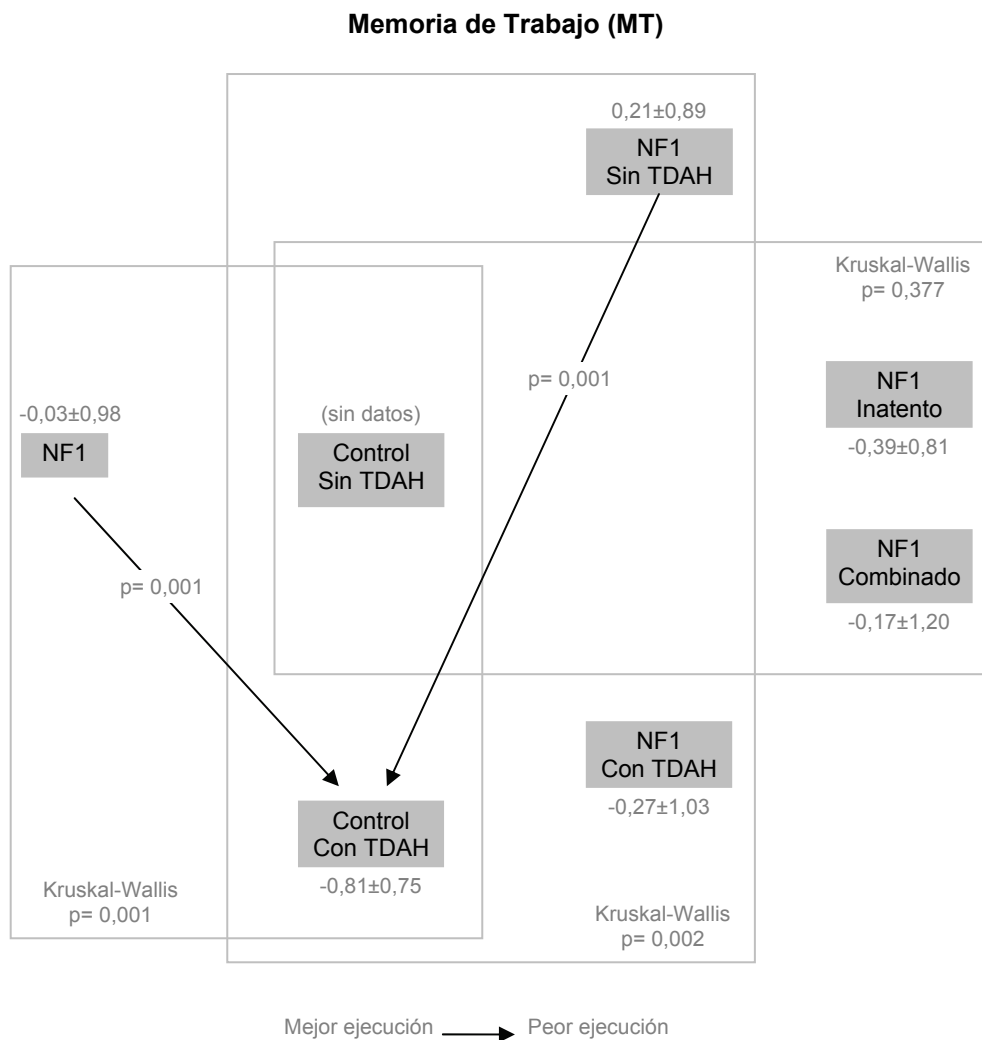
Comparación		Grupos		
1		NF1	Control Sin TDAH	Control Con TDAH
2	NF1 Sin TDAH	NF1 Con TDAH	Control Sin TDAH	Control Con TDAH
3		NF1 Inatento	NF1 Combinado	Control Sin TDAH

Figura 35. Diferencias significativas: CIT



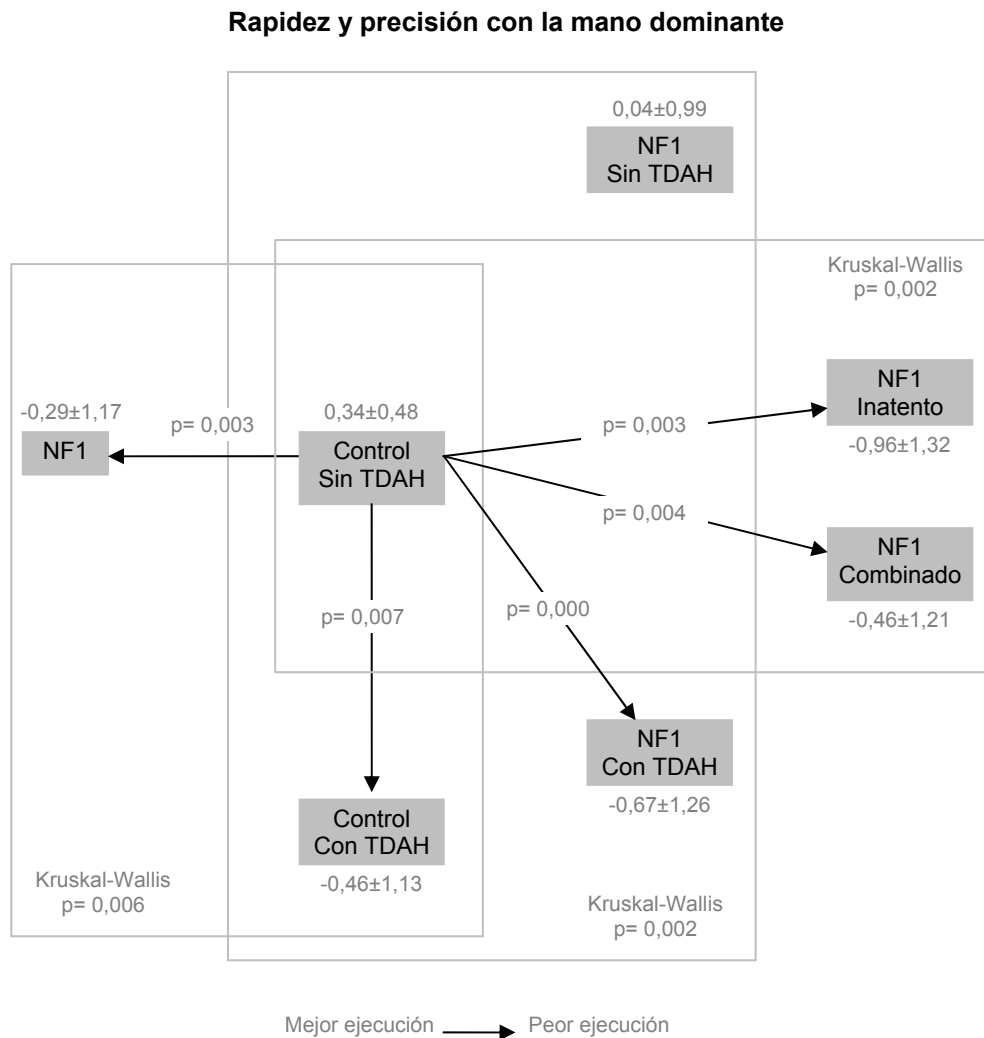
El grupo **NF1** presenta una puntuación en CIT significativamente menor ($p=0,000$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia persiste para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,000$), pero no para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,021$). Esta diferencia se mantiene independientemente de si el tipo de TDAH es **Inatento** ($p=0,001$) o **Combinado** ($p=0,000$). Además, el grupo **NF1 Sin TDAH** obtiene una puntuación significativamente mayor ($p=0,008$) que la del grupo **NF1 Con TDAH**.

Figura 36. Diferencias significativas: MT



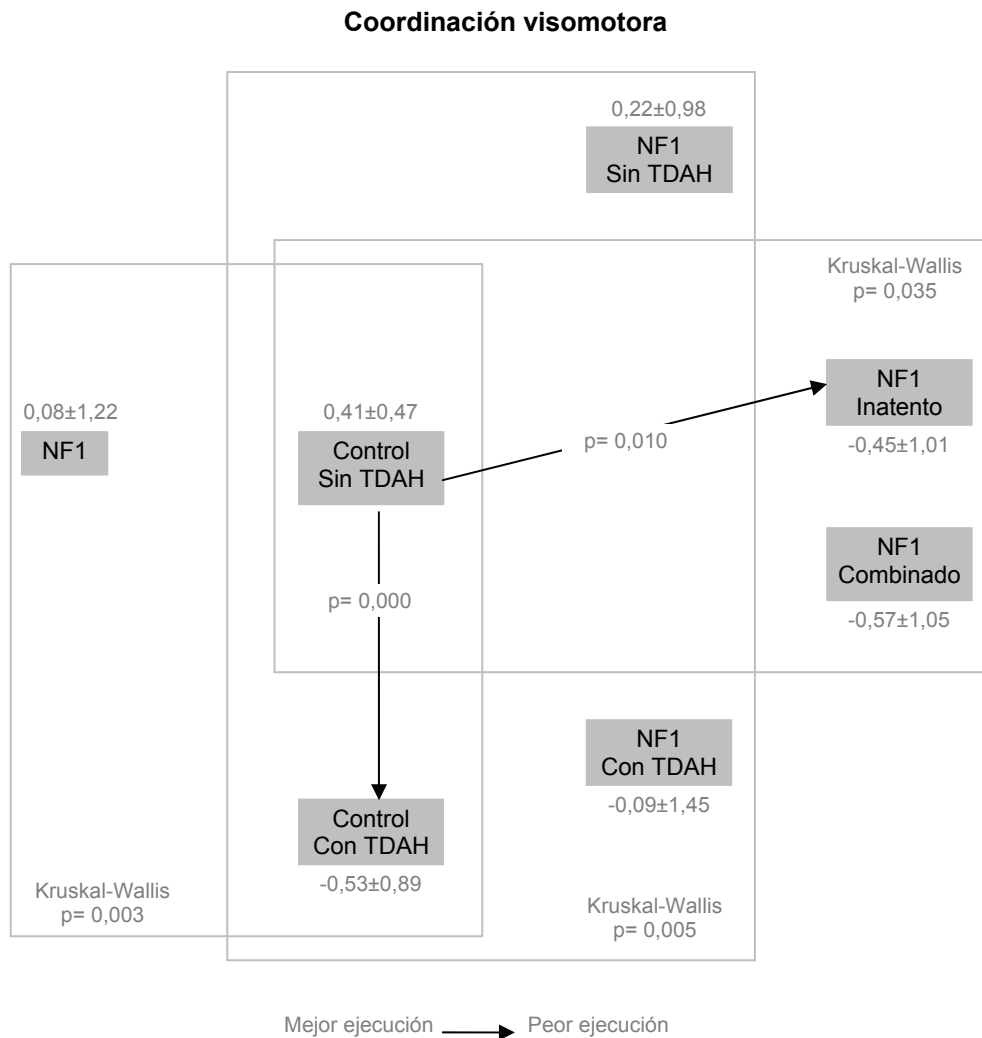
El grupo **NF1** presenta una puntuación en MT significativamente mayor ($p=0,001$) que la del grupo **Control Con TDAH**. Cuando se subdivide la muestra NF1 según la presencia comórbida o no de TDAH, esta diferencia se mantiene para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,001$) pero no para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,026$). No se realizan comparaciones con el grupo **Control Sin TDAH** por falta de registros para este grupo.

Figura 37. Diferencias significativas: Rapidez y precisión con la mano dominante



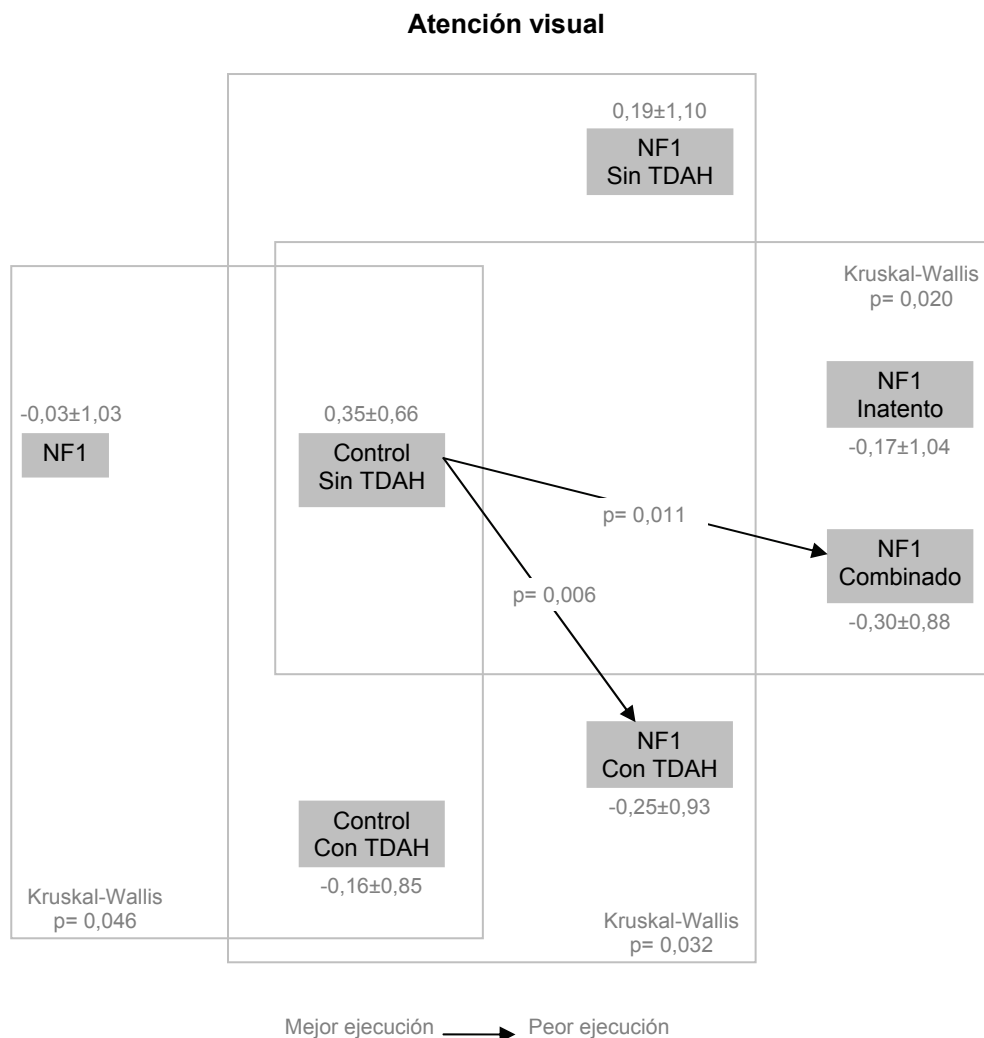
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Rapidez y precisión con la mano dominante significativamente menor ($p=0,003$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia persiste para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,000$), pero no para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,079$). Esta diferencia se mantiene independientemente de si el tipo de TDAH es **Inatento** ($p=0,003$) o **Combinado** ($p=0,004$).

Figura 38. Diferencias significativas: Coordinación Visomotora



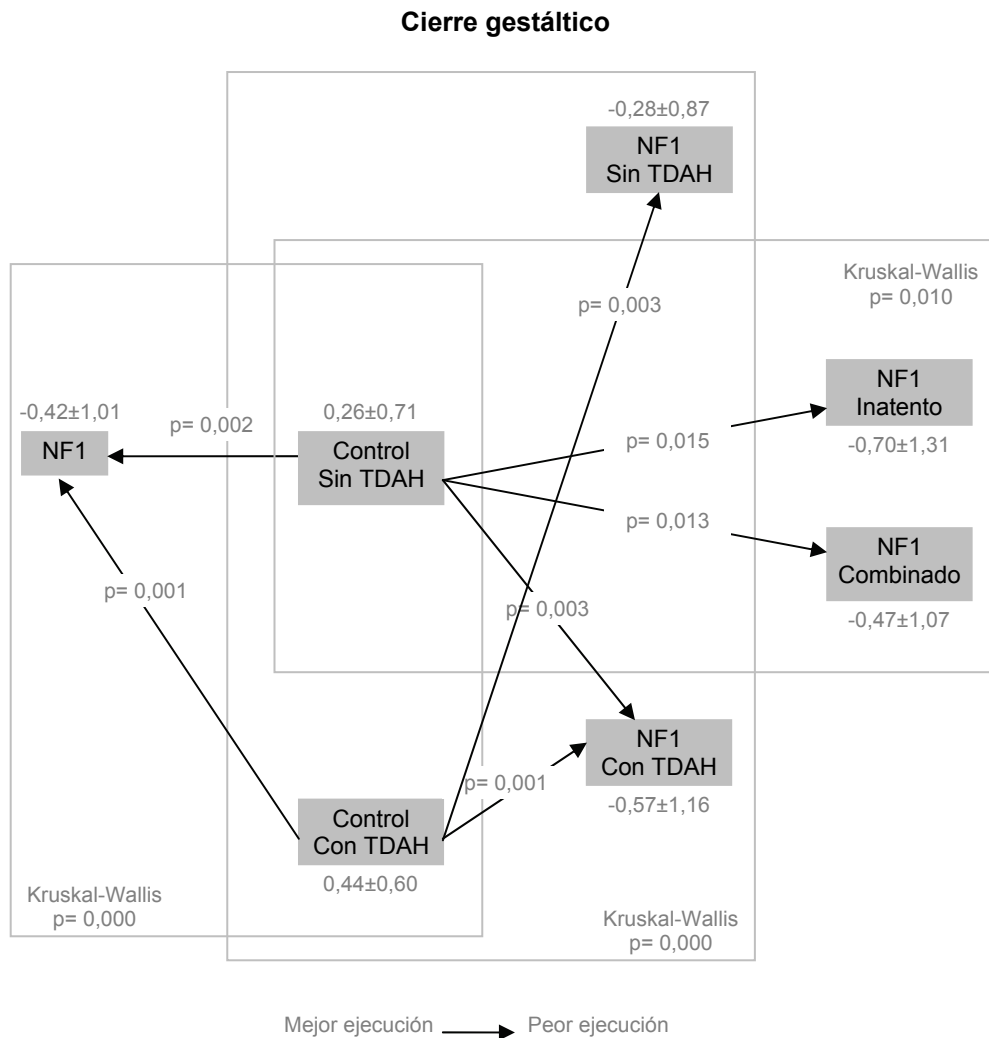
El grupo con **NF1** presenta una puntuación en Coordinación Visomotora que no difiere estadísticamente ($p=0,112$) de la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, tampoco aparecen diferencias significativas respecto a este grupo, ni para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,064$), ni para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,334$). Sin embargo, al considerar el tipo de TDAH, el grupo **NF1 Inatento** obtiene una puntuación significativamente menor ($p=0,010$) que la del grupo **Control Sin TDAH**, no así el grupo **NF1 Combinado** que no difiere de éste ($p=0,561$).

Figura 39. Diferencias significativas: Atención Visual



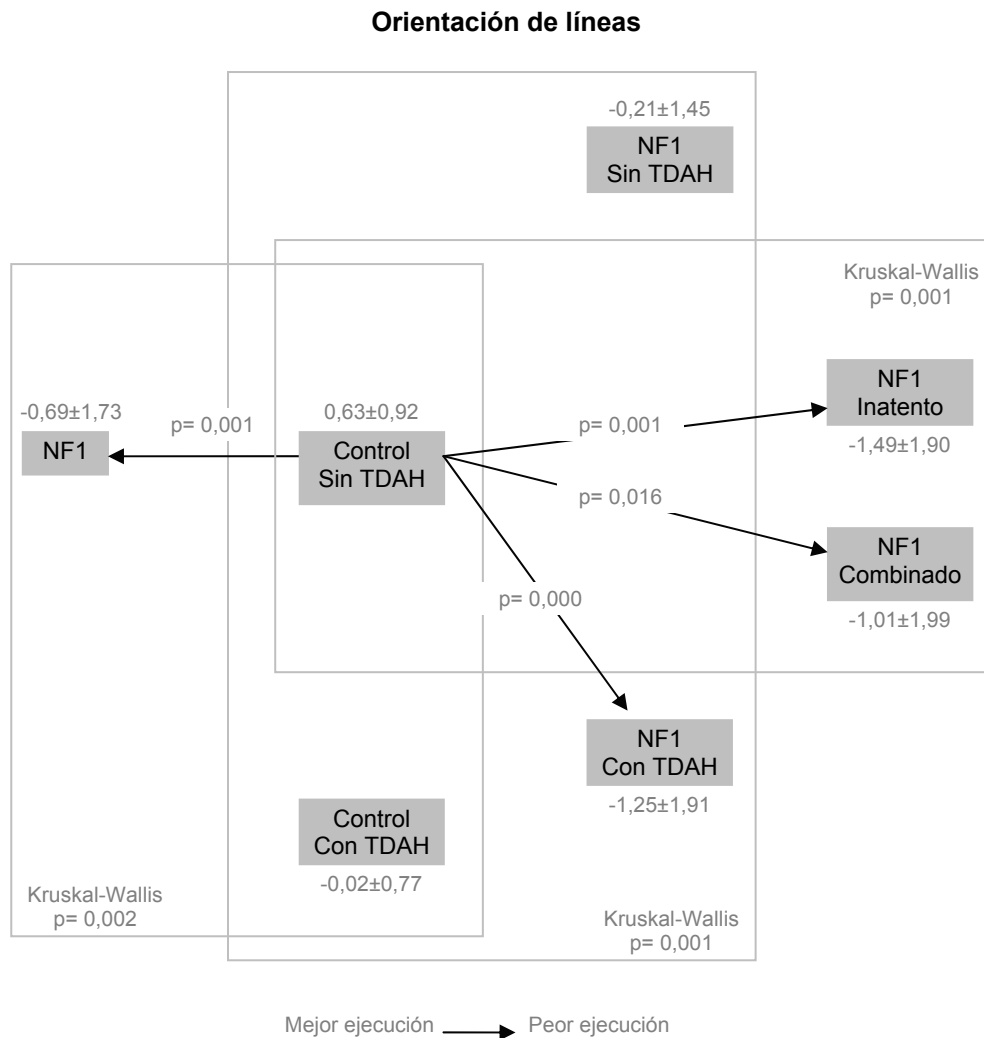
El grupo con **NF1** presenta una puntuación en Atención Visual que no difiere estadísticamente ($p=0,032$) de la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, el grupo **NF1 Con TDAH** obtiene una puntuación significativamente menor que la del grupo **Control Sin TDAH** ($p=0,006$). Esta diferencia no persiste para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,326$). Al considerar el tipo de TDAH, el grupo **NF1 Combinado** mantiene esta diferencia ($p=0,011$), no así el grupo **NF1 Inatento** ($p=0,054$).

Figura 40. Diferencias significativas: Cierre Gestáltico



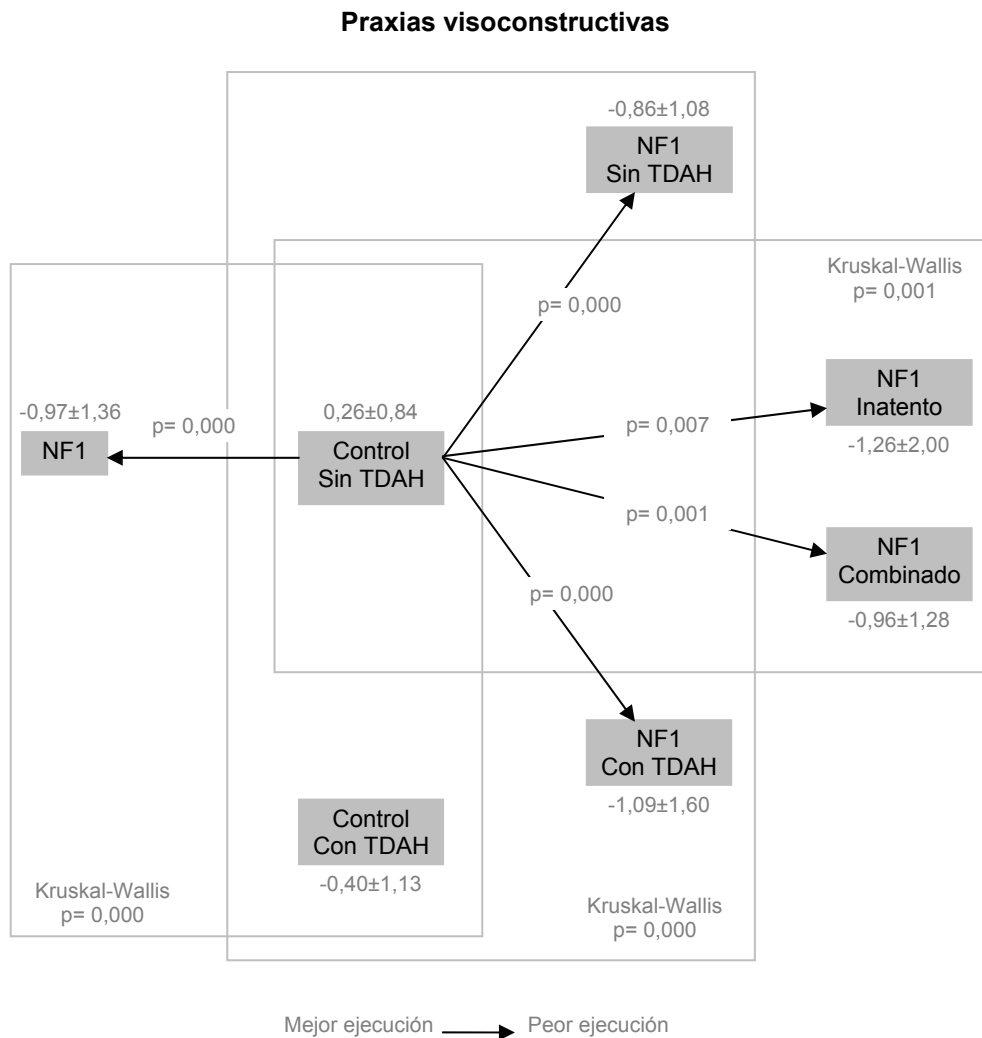
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Cierre Gestáltico significativamente menor ($p=0,002$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia persiste para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,003$), pero no para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,018$). Esta diferencia se mantiene independientemente de si el tipo de TDAH es **Inatento** ($p=0,015$) o **Combinado** ($p=0,013$). Por otra parte, el grupo **Control Con TDAH** obtiene puntuaciones significativamente mayores que la de los grupos **NF1** ($p=0,001$), **NF1 Sin TDAH** ($p=0,003$) y **NF1 Con TDAH** ($p=0,001$).

Figura 41. Diferencias significativas: Orientación de Líneas



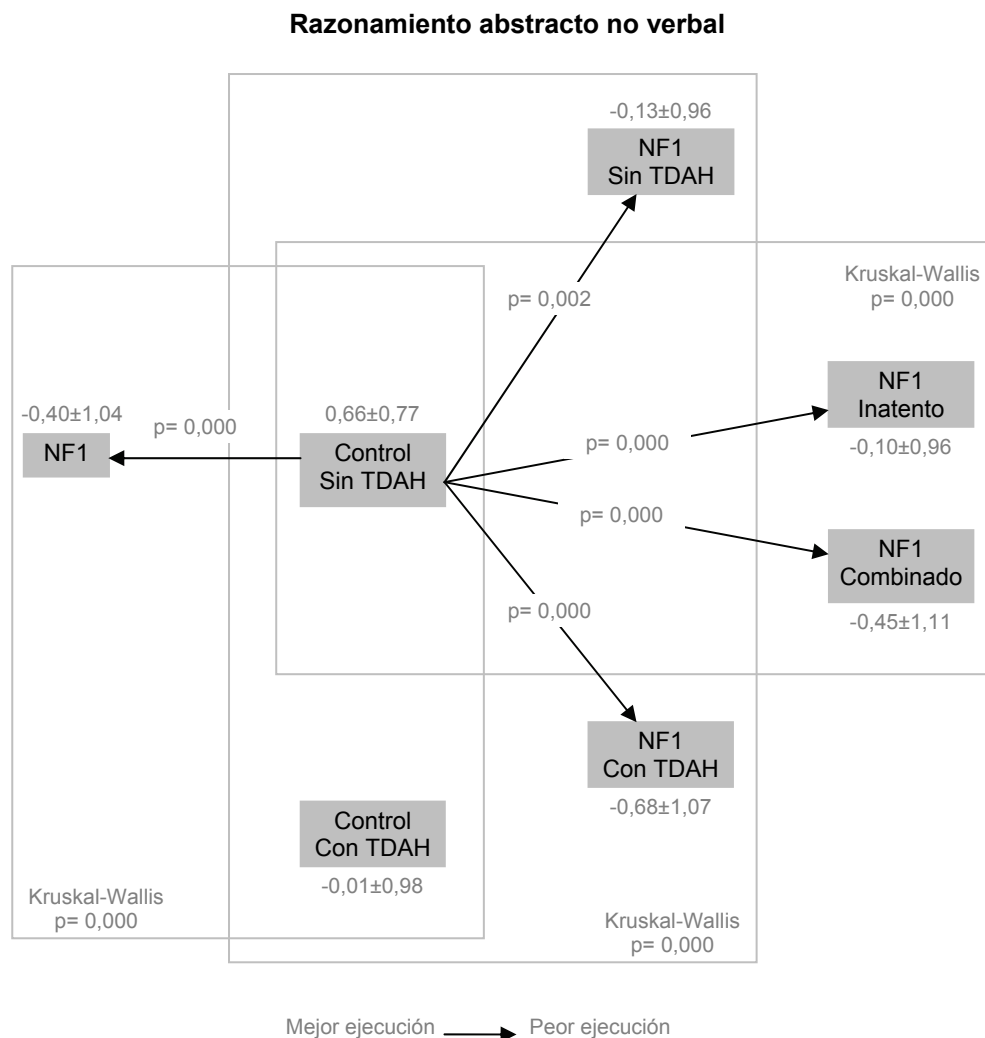
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Orientación de líneas significativamente menor ($p=0,001$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra **NF1** se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia persiste para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,000$), pero no para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,048$). Esta diferencia se mantiene independientemente de si el tipo de TDAH es **Inatento** ($p=0,001$) o **Combinado** ($p=0,016$).

Figura 42. Diferencias significativas: Praxias Visoconstructivas



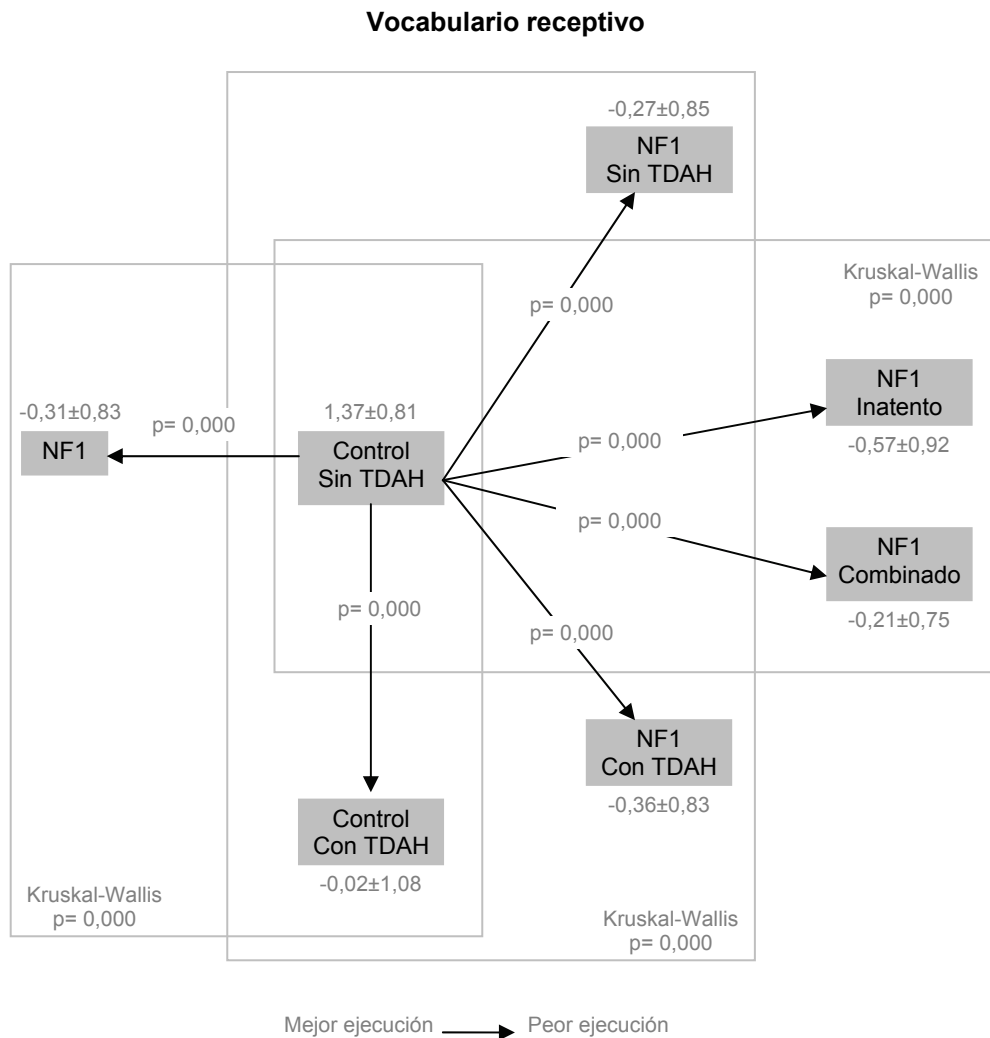
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Praxias Visoconstructivas significativamente menor ($p=0,000$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia persiste tanto para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,000$) como para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,000$). Esta diferencia se mantiene independientemente de si el tipo de TDAH es **Inatento** ($p=0,007$) o **Combinado** ($p=0,001$).

Figura 43. Diferencias significativas: Razonamiento Abstracto No Verbal



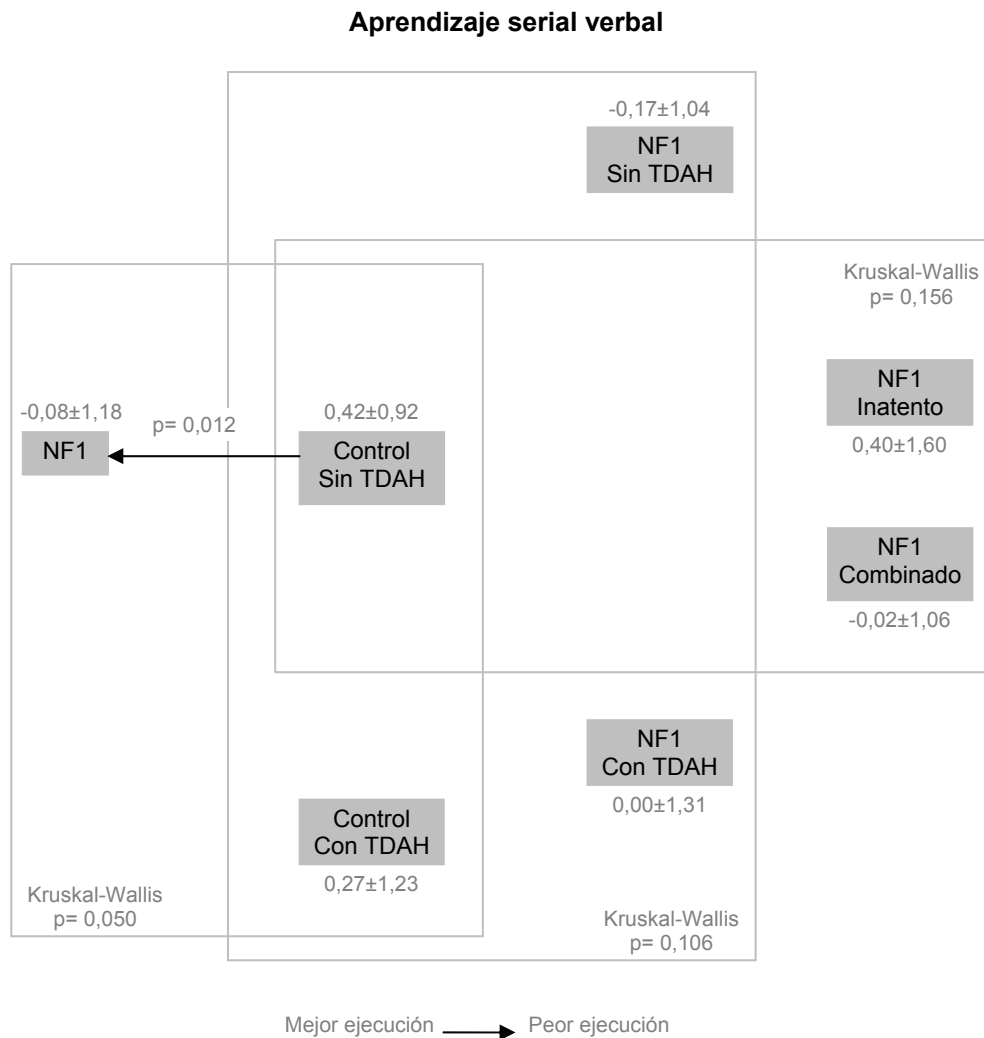
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Razonamiento Abstracto No Verbal significativamente menor ($p=0,000$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia persiste tanto para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,000$) como para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,002$). Esta diferencia se mantiene independientemente de si el tipo de TDAH es **Inatento** ($p=0,000$) o **Combinado** ($p=0,000$).

Figura 44. Diferencias significativas: Vocabulario Receptivo



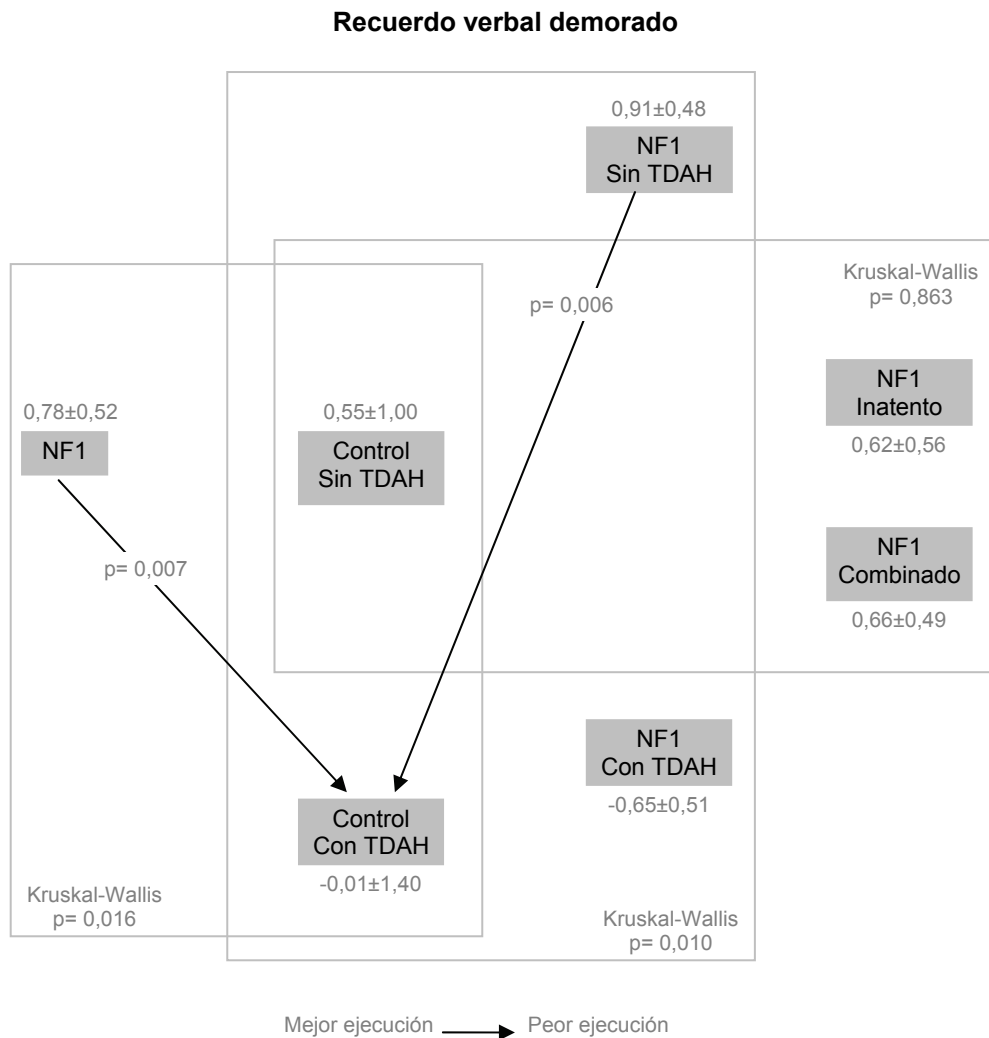
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Vocabulario Receptivo significativamente menor ($p=0,000$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia persiste tanto para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,000$) como para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,000$). Esta diferencia se mantiene independientemente de si el tipo de TDAH es **Inatento** ($p=0,000$) o **Combinado** ($p=0,000$).

Figura 45. Diferencias significativas: Aprendizaje Serial Verbal



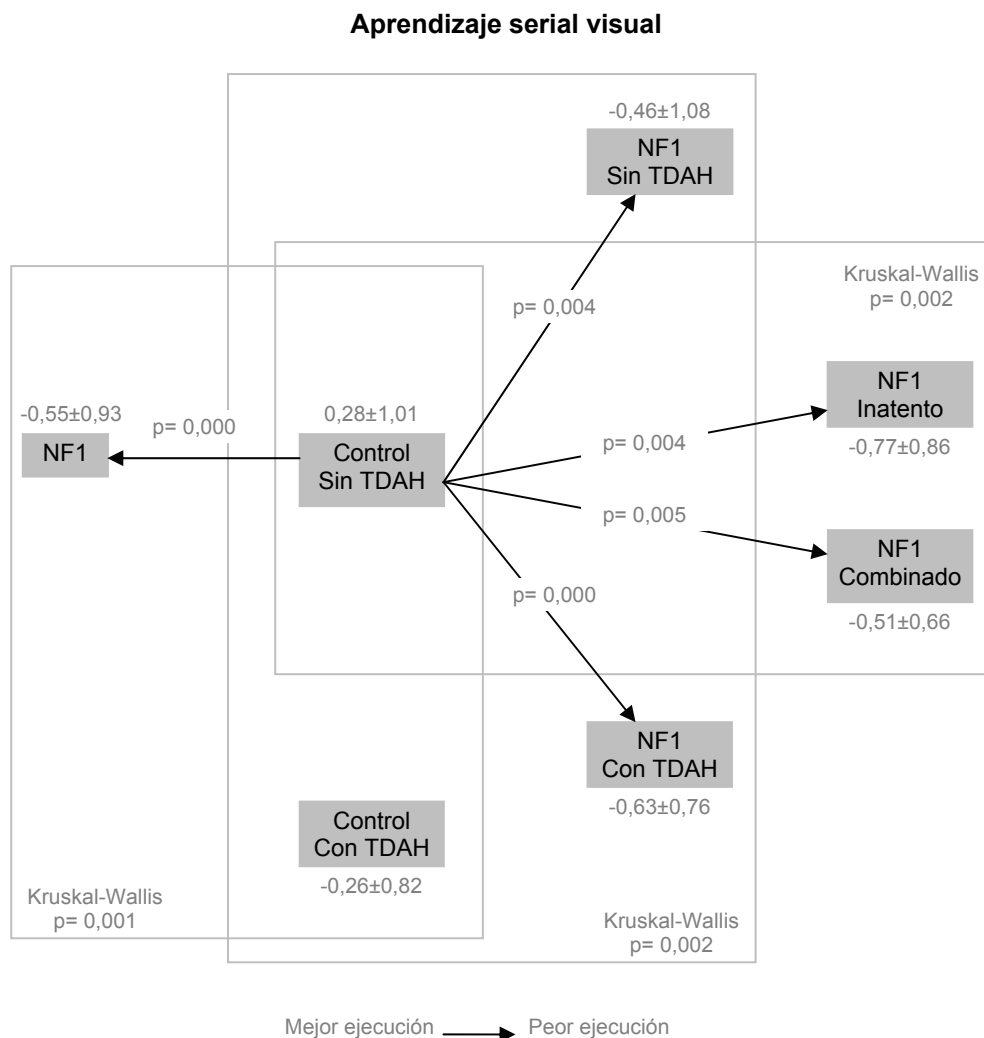
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Aprendizaje Serial Verbal significativamente menor ($p=0,012$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Esta diferencia no se mantiene para ninguna de las subdivisiones de la muestra NF1: **NF1 Con TDAH** y **NF1 Sin TDAH** (Test de Kruskal-Wallis: $p=0,106$), **NF1 Inatento** y **NF1 Combinado** (Test de Kruskal-Wallis: $p=0,156$).

Figura 46. Diferencias significativas: Recuerdo Verbal Demorado



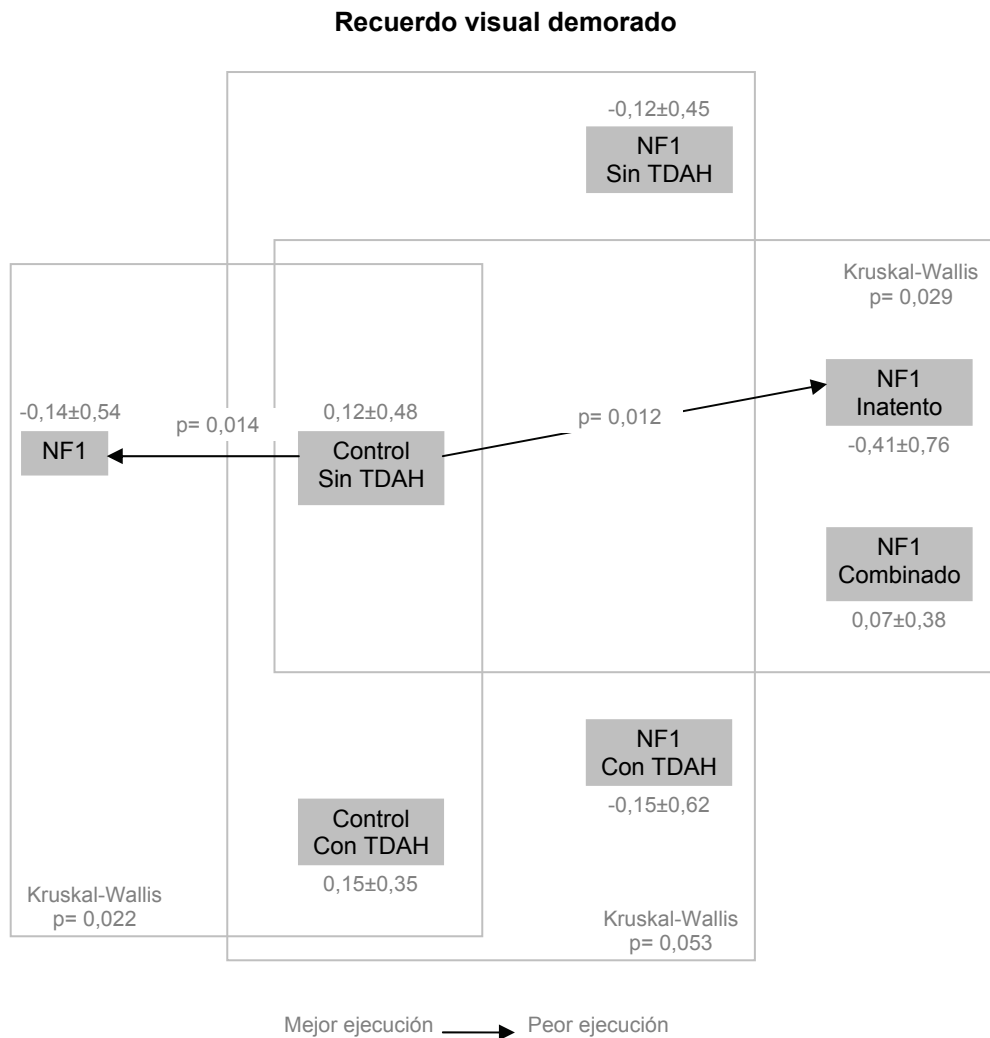
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Recuerdo Verbal Demorado significativamente mayor ($p=0,007$) que la del grupo **Control Con TDAH**. Cuando se subdivide la muestra NF1 según la presencia comórbida o no de TDAH, esta diferencia se mantiene para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,006$) pero no para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,043$), ni para las subdivisiones de éste: **NF1 Inatento** y **NF1 Combinado** (Test de Kruskal-Wallis: $p=0,863$).

Figura 47. Diferencias significativas: Aprendizaje Serial Visual



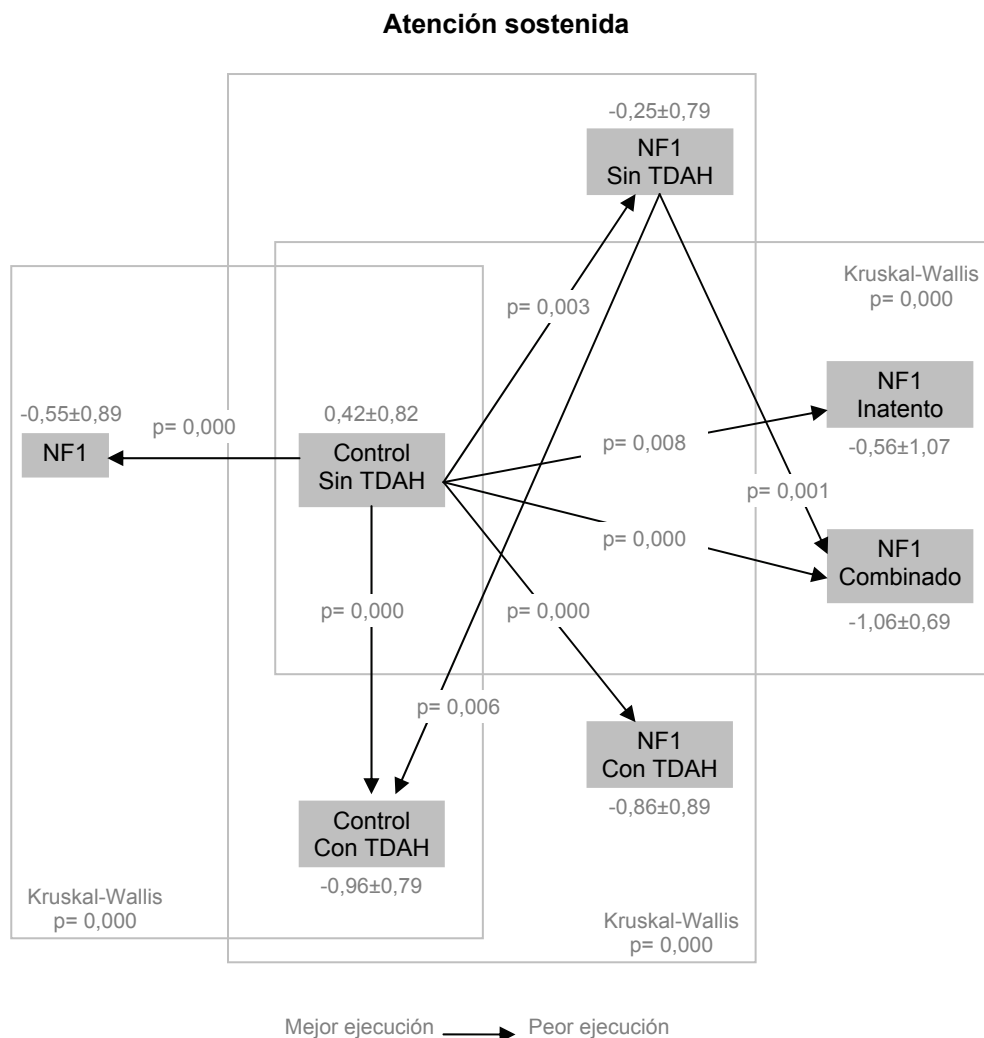
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Aprendizaje Serial Visual significativamente menor ($p=0,000$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia persiste tanto para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,000$) como para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,004$). Esta diferencia se mantiene independientemente de si el tipo de TDAH es **Inatento** ($p=0,004$) o **Combinado** ($p=0,005$).

Figura 48. Diferencias significativas: Recuerdo Visual Demorado



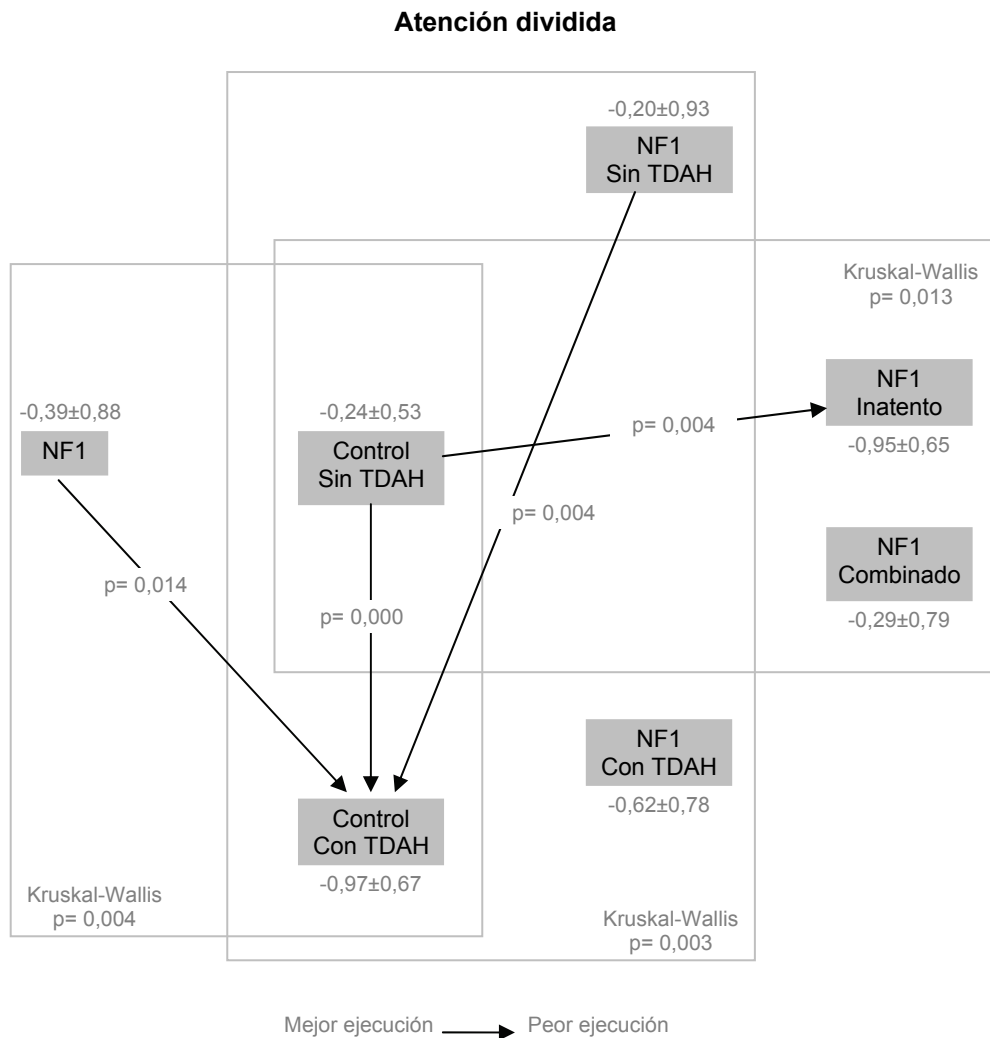
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Recuerdo Visual Demorado significativamente menor ($p=0,014$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia no se mantiene, ni para **NF1 Con TDAH** ni para **NF1 Sin TDAH** (Test Kruskal-Wallis: $p=0,053$). Sin embargo, esta diferencia sí persiste en el grupo **NF1 Inatento** ($p=0,012$), no así en el grupo **NF1 Combinado** ($p=0,443$).

Figura 49. Diferencias significativas: Atención Sostenida



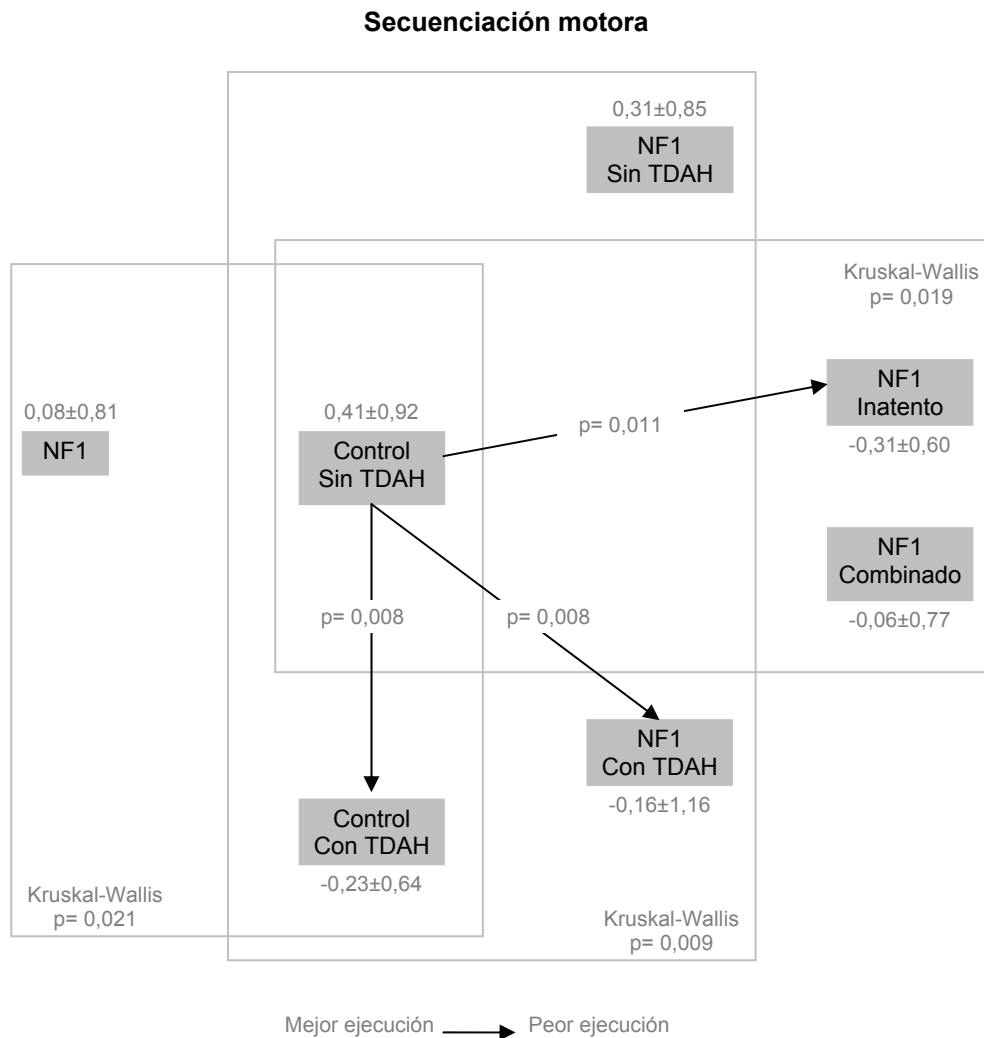
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Atención Sostenida significativamente menor ($p=0,000$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia persiste tanto para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,000$) como para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,003$). Esta diferencia se mantiene independientemente de si el tipo de TDAH es **Inatento** ($p=0,008$) o **Combinado** ($p=0,000$). Además, la puntuación del grupo **NF1 Sin TDAH** es significativamente mayor que la del grupo **Control Con TDAH** ($p=0,006$).

Figura 50. Diferencias significativas: Atención Dividida



El grupo con **NF1** presenta una puntuación en Atención Dividida que no difiere estadísticamente ($p=0,346$) de la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, tampoco aparecen diferencias significativas respecto a este grupo, ni para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,064$), ni para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,907$). Sin embargo, al considerar el tipo de TDAH, el grupo **NF1 Inatento** obtiene una puntuación significativamente menor ($p=0,004$) que la del grupo **Control Sin TDAH**, no así el grupo **NF1 Combinado** que no difiere de éste ($p=0,930$). Las puntuaciones de los grupos **NF1** y **NF1 Sin TDAH** son significativamente mayores ($p=0,014$ y $p=0,004$ respectivamente) que la del grupo **Control Con TDAH**.

Figura 51. Diferencias significativas: Secuenciación Motora



El grupo con **NF1** presenta una puntuación en Secuenciación Motora que no difiere estadísticamente ($p=0,066$) de la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, el grupo **NF1 Con TDAH** obtiene una puntuación significativamente menor que la del grupo **Control Sin TDAH** ($p=0,008$). Esta diferencia no persiste para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,547$). Al considerar el tipo de TDAH, el grupo **NF1 Inatento** mantiene esta diferencia ($p=0,011$), no así el grupo **NF1 Combinado** ($p=0,066$).

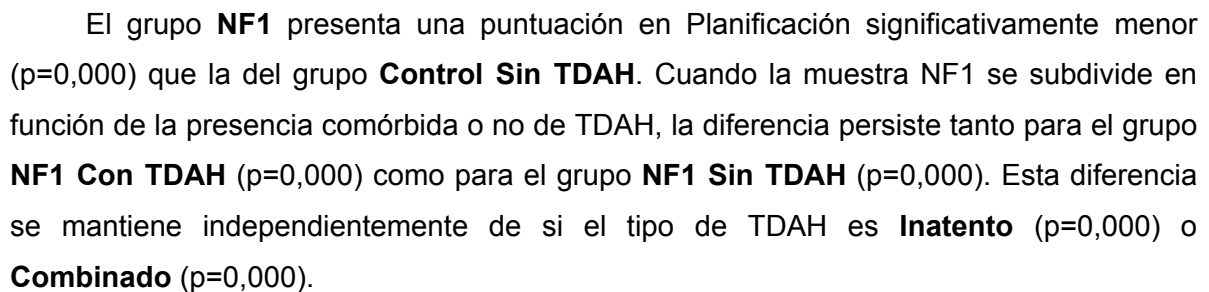
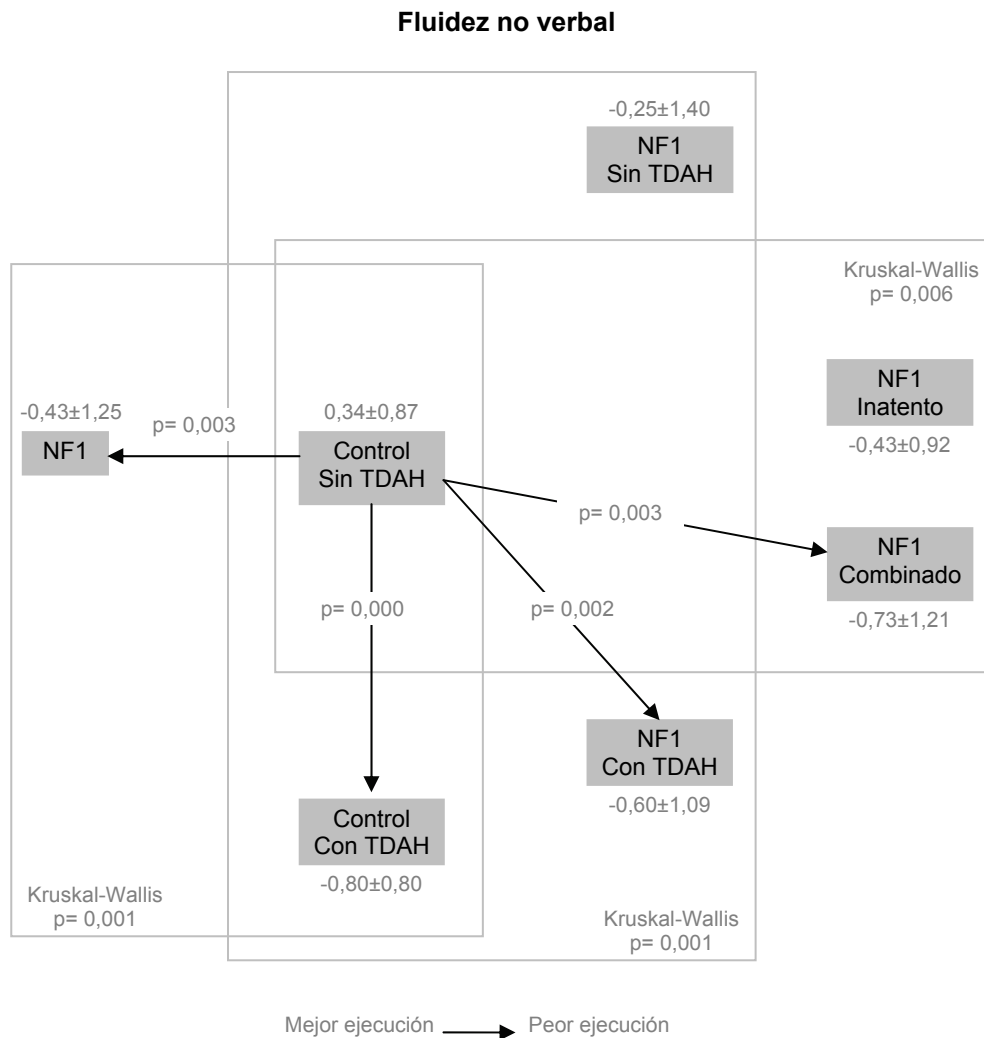
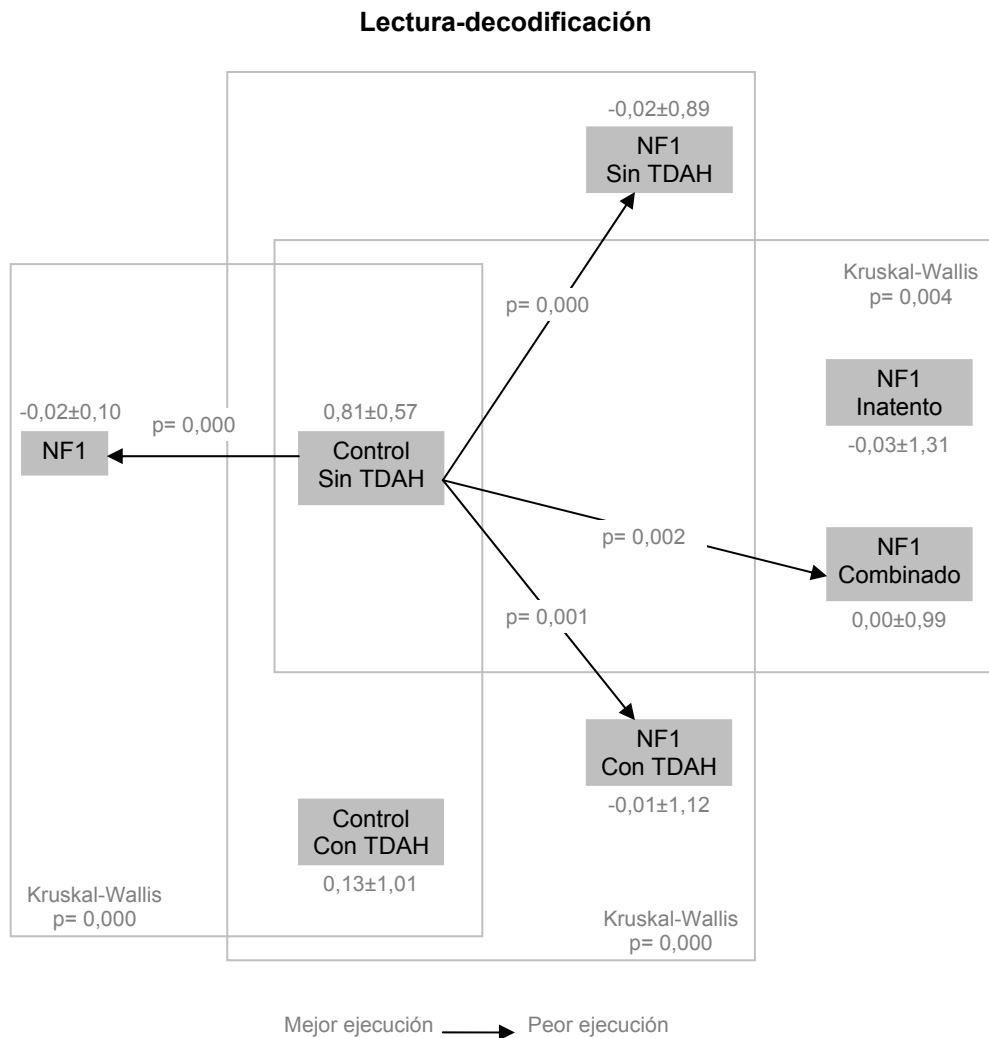


Figura 53. Diferencias significativas: Fluidez No Verbal



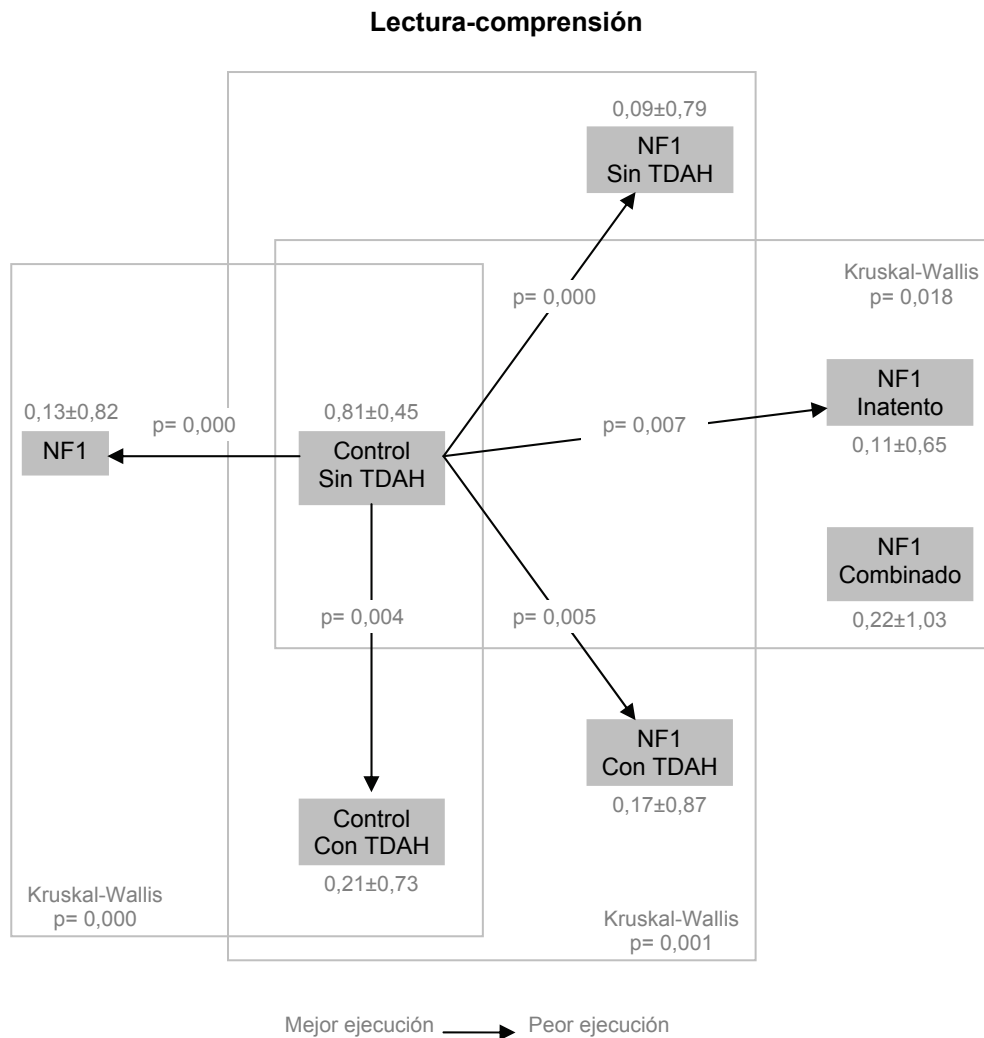
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Fluidez No Verbal significativamente menor ($p=0,003$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia persiste para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,000$), pero no para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,043$). Esta diferencia se mantiene para el grupo **NF1 Combinado** ($p=0,003$) pero no lo hace para el grupo **NF1 Inatento** ($p=0,033$).

Figura 54. Diferencias significativas: Lectura-Decodificación



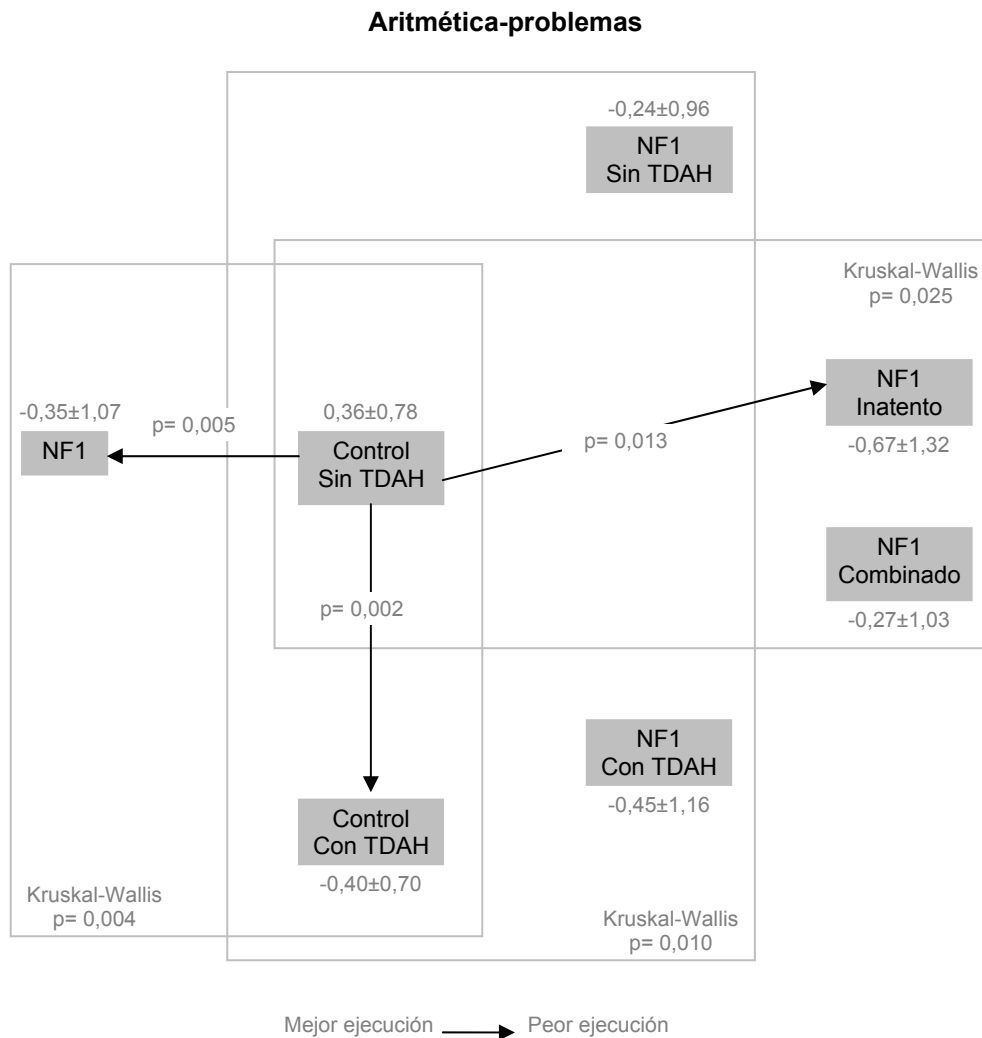
El grupo **NF1** presenta una puntuación en Lectura-Decodificación significativamente menor ($p=0,000$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia persiste tanto para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,001$) como para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,000$). Esta diferencia se mantiene para el grupo **NF1 Combinado** ($p=0,002$) pero no lo hace para el grupo **NF1 Inatento** ($p=0,027$).

Figura 55. Diferencias significativas: Lectura-Comprensión



El grupo **NF1** presenta una puntuación en Lectura-Decodificación significativamente menor ($p=0,000$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia persiste tanto para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,005$) como para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,000$). Esta diferencia se mantiene para el grupo **NF1 Inatento** ($p=0,007$) pero no lo hace para el grupo **NF1 Combinado** ($p=0,056$).

Figura 56. Diferencias significativas: Aritmética-Problemas



El grupo **NF1** presenta una puntuación en Recuerdo Visual Demorado significativamente menor ($p=0,005$) que la del grupo **Control Sin TDAH**. Cuando la muestra NF1 se subdivide en función de la presencia comórbida o no de TDAH, la diferencia no se mantiene, ni para el grupo **NF1 Con TDAH** ($p=0,010$) ni para el grupo **NF1 Sin TDAH** ($p=0,023$). Sin embargo, esta diferencia sí persiste en el grupo **NF1 Inatento** ($p=0,013$), no así en el grupo **NF1 Combinado** ($p=0,085$).

En función de los resultados de las comparaciones entre el grupo Control Sin TDAH y los grupos derivados de la muestra NF1, podemos clasificar las variables cognitivas en 2 grandes categorías:

A. Funciones cognitivas en las que los sujetos del grupo **Control Sin TDAH** obtienen puntuaciones significativamente **mayores** que las obtenidas por los sujetos **NF1**, **independientemente** de si estos últimos padecen **TDAH comórbido** o no.

B. Funciones cognitivas en las que los sujetos del grupo **Control Sin TDAH** obtienen puntuaciones significativamente **mayores** que las obtenidas por los sujetos **NF1**, sólo cuando estos últimos padecen **TDAH comórbido**.

Teniendo en cuenta los resultados de las comparaciones entre el grupo Control Con TDAH, y los grupos derivados de la muestra NF1 y el grupo Control Sin TDAH, podemos clasificar las variables cognitivas en 4 grandes categorías:

C. Funciones cognitivas en las que los sujetos del grupo **Control Con TDAH** obtienen puntuaciones significativamente **menores** que las obtenidas por los sujetos del grupo **NF1 Sin TDAH**.

D. Funciones cognitivas en las que los sujetos del grupo **Control Con TDAH** obtienen puntuaciones significativamente **mayores** que las obtenidas por los sujetos **NF1**, independientemente del subgrupo al que pertenezcan.

E. Funciones cognitivas en las que los sujetos del grupo **Control Con TDAH** obtienen puntuaciones que **no difieren** significativamente de las obtenidas por el grupo **Control Sin TDAH**.

F. Funciones cognitivas en las que los sujetos del grupo **Control Con TDAH** obtienen puntuaciones significativamente **menores** que las obtenidas por los sujetos del grupo **Control Sin TDAH**.

En la **Tabla 40** se resumen las diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Control Sin TDAH y los grupos derivados de la muestra NF1. Así mismo, se clasifican las variables cognitivas en las 2 categorías antes mencionadas.

Alteraciones cognitivas en la NF1

Tabla 40. Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Control Sin TDAH y los diferentes grupos derivados de la muestra NF1. Se detalla la categorización respecto a $z=0$ y $z=-1$ del grupo Normativo ⁽¹⁾

CATEGORÍA	VD	NF1	NF1 Sin TDAH	NF1 Con TDAH	NF1 Inatento	NF1 Combinado
A	Praxias Visoconstructivas	=-1	=-1	=-1		
	Raz. Abstracto No Verbal	<0	=0	=-1		
	Vocabulario Receptivo	<0	=0	<0		
	Aprend. Serial Visual	<0	<0	<0		
	Atención Sostenida	<0	=0	=-1		
	Planificación	<-1	=-1	<-1		
	Lectura-Comprensión	=0	=0	=0		
	Lectura-Decodificación	=0	=0	=0		
B	CIT	=0	=0	<0		
	Motricidad Dominante	<0	=0	=-1		
	Cierre Gestáltico	<0	=0	<0		
	Orientación de Líneas	=-1	=0	=-1		
	Fluidez No Verbal	<0	=0	=-1		
	Recuerdo Visual Demorado	=0	=0	=0		
	Aritmética-Problemas	<0	=0	=0		
	Secuenciación Motora	<0	=0	=0		
	Atención Visual	=0	=0	=0		
	Coordinación Visomotora	=0	=0	=0		
	Atención Dividida	<0	=0	<0		

⁽¹⁾ ■ Diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo Control Sin TDAH.

No se incluye la variable Aprendizaje Serial Verbal por ser significativa sólo en el primer nivel de comparación y con un valor-p límite (Test Kruskal-Wallis: $p=0,050$).

Resultados

En la **Tabla 41** se resumen las diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Control Con TDAH, y los grupos derivados de la muestra NF1 y el grupo Control Sin TDAH. Así mismo, se clasifican las variables cognitivas en las 4 categorías antes mencionadas derivadas de los resultados de las comparaciones intergrupos.

Tabla 41. Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Control Con TDAH, y los diferentes grupos derivados de la muestra NF1 y el grupo Control Sin TDAH. Se detalla la categorización respecto a $z=0$ y $z=-1$ del grupo Normativo ⁽¹⁾

CATEGORÍA	VD	NF1	NF1 Sin TDAH	NF1 Con TDAH	Control Sin TDAH
C	MT	=0	=0	=0	
	Recuerdo Verbal Demorado	>0	>0	>0	
D-E	Cierre Gestáltico	<0	=0	<0	
E	Atención Visual	=0	=0	=0	
	Orientación de Líneas	=-1	=0	=-1	
	Praxias Visoconstructivas	=-1	=-1	=-1	
	Razonamiento Abstracto No Verbal	<0	=0	=-1	
	Aprendizaje Serial Visual	<0	<0	<0	
	Recuerdo Visual Demorado	=0	=0	=0	
	Lectura-Decodificación	=0	=0	=0	
C-F	Atención Dividida	<0	=0	<0	
	Atención Sostenida	<0	=0	=-1	

Alteraciones cognitivas en la NF1

CATEGORÍA	VD	NF1	NF1 Sin TDAH	NF1 Con TDAH	Control Sin TDAH
F	CIT	=0	=0	<0	
	Motricidad Dominante	<0	=0	=-1	
	Coordinación Visomotora	=0	=0	=0	
	Vocabulario Receptivo	<0	=0	<0	
	Secuenciación Motora	=0	>0	=0	
	Planificación	<-1	=-1	<-1	
	Fluidez No Verbal	<0	=0	=-1	
	Lectura-Comprensión	=0	=0	=0	
	Aritmética-Problemas	<0	=0	=0	

(1) ■ Diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo Control Con TDAH.
 No se incluye la variable Aprendizaje Serial Verbal por ser significativa sólo en el primer nivel de comparación y con un valor-p límite (Test Kruskal-Wallis: $p=0,050$).

3.7. HIPERSEÑALES EN SECUENCIA T2 (T2H o UBOs).

A continuación se exponen los resultados derivados del estudio de las T2H como posible factor etiológico de las alteraciones cognitivas en la NF1. En este sentido se desarrollan dos aproximaciones:

- Por un lado, se investiga la relación de las T2H, en cuanto a su presencia/ausencia, número o localización, con las variables cognitivas (Apartado 3.7.2).
- Por otro, se determina si existe asociación entre presentar T2H y padecer TDAH. También se estudia si el número de T2H detectadas en los sujetos está relacionado con que éstos padezcan, o no, TDAH (Apartado 3.7.3).

3.7.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

Se dispone de la RMN de 65 de los 66 sujetos del Grupo NF1. Todas fueron realizadas dentro de un periodo de 12 meses anteriores o posteriores a la fecha de evaluación. De los 65 niños con RMN, 44 (67,7%) presentaban T2H. El número medio de T2H que se encontró fue de $4,60 \pm 4,18$. La frecuencia y porcentaje acumulado del número de T2H se recoge en la Tablas G-1 a G-4 del Anexo G.

Respecto a la localización de las T2H, en las Tablas G-5 a G-8 del Anexo G se muestran las frecuencias de aparición en cuatro posibles localizaciones: Corteza Cerebral, Hipocampo, Tálamo-Estriado y Tronco Encefálico. Estas localizaciones no son exclusivas, es decir, el que un sujeto presente T2H en un lugar no implica que no se encuentren también en otros. De hecho, sólomente un sujeto presentaba T2H en una única región encefálica. Como se evidencia en la Tabla G-4 del Anexo G, el 63,1% de los 44 pacientes en los que se encontró T2H presenta al menos 4 de éstas. Es por ello que, para realizar la comparación de las variables cognitivas en función de la localización de las T2H, se subdividen los sujetos NF1 según presenten T2H en una localización determinada (UBOs

T), en otro lugar del encéfalo (UBOs Otro) o no presenten T2H (No UBOs). La localización en la que más frecuentemente se han encontrado T2H es el Tronco Encefálico (47,7%, n=31), seguido de la Corteza Cerebral y el Tálamo-Estriado (35,4%, n=23), y por último, el Hipocampo (30,8, n=20).

3.7.2. RELACIÓN CON EL PERFIL COGNITIVO.

A continuación se exponen los resultados del estudio de la relación de las T2H, en cuanto a su presencia/ausencia, número o localización, con las variables cognitivas.

3.7.2.1. PRESENCIA-AUSENCIA DE T2H.

En la **Tabla G-9 del Anexo G** se muestran los estadísticos descriptivos de las variables cognitivas en función de si los sujetos presentan T2H o no.

Los resultados de la prueba de Mann-Whitney empleada para comparar las puntuaciones en las variables cognitivas entre el subgrupo de pacientes NF1 que presentan T2H y el que no, quedan recogidos en la **Tabla G-10 del Anexo G**.

Se comprueba que sólo una variable cognitiva, **Reconocimiento Facial**, muestra diferencias intergrupo estadísticamente significativas.

3.7.2.2. NÚMERO DE T2H.

En la **Tabla G-11** se muestran los valores de los coeficientes de correlación de Pearson y la significación bilateral, hallados al estudiar la asociación entre el número de T2H y las variables cognitivas.

No se ha encontrado **ninguna correlación** suficientemente grande ($\geq 0,4$) y estadísticamente significativa entre el número de T2H y las variables cognitivas.

3.7.2.3. LOCALIZACION DE T2H.

En la **Tabla G-12 del Anexo G** se presentan los estadísticos descriptivos de las variables cognitivas según los sujetos NF1 presenten T2H en la Corteza Cerebral (UBOs T), en otras regiones encefálicas (UBOs Otro), o no presenten T2H (No UBOs).

Los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de las medias intergrupo de las variables cognitivas se exponen en la **Tabla G-13 del Anexo G**.

No se encontró ninguna diferencia intergrupo estadísticamente significativa.

En la **Tabla G-14 del Anexo G** se presentan los estadísticos descriptivos de las variables cognitivas según los sujetos NF1 presenten T2H en el Hipocampo (UBOs T), en otras regiones encefálicas (UBOs Otro), o no presenten T2H (No UBOs).

Los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de las medias intergrupo de las variables cognitivas se exponen en la **Tabla G-15 del Anexo G**.

No se encontró ninguna diferencia intergrupo estadísticamente significativa.

En la **Tabla G-16 del Anexo G** se presentan los estadísticos descriptivos de las variables cognitivas según los sujetos NF1 presenten T2H en el Tálamo-Estriado (UBOs T), en otras regiones encefálicas (UBOs Otro), o no presenten T2H (No UBOs).

Los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de las medias intergrupo de las variables cognitivas se exponen en la **Tabla G-17 del Anexo G**.

Se han encontrado diferencias intergrupo estadísticamente significativas para la variable **Reconocimiento Facial**.

Para las comparaciones post-hoc se utiliza la prueba de Mann-Whitney. Se realizan comparaciones dos a dos entre los diferentes subgrupos en la variable Reconocimiento Facial, considerando un nivel de significación de $0,05/3=0,016$ (corrección de Bonferroni). Los resultados se muestran en las **Tablas G-18 a G-20 del Anexo G**.

Resultan estadísticamente significativas las diferencias en la variable **Reconocimiento Facial** entre los subgrupos UBOs Otro y No UBOs, y entre los subgrupos UBOs Otro y UBOs T. Teniendo en cuenta estos resultados y atendiendo a los estadísticos descriptivos de la **Tabla G-16 del Anexo G** se puede afirmar que los sujetos con lesiones T2H en **otras regiones encefálicas distintas del Tálamo-Estriado** obtienen peores puntuaciones en la variable cognitiva Reconocimiento Facial ($M=-0,92\pm0,76$) que los sujetos con lesiones en el Tálamo-Estriado ($M=0,10\pm0,81$), y que los sujetos que no presentan T2H ($M=0,54\pm1,25$).

En la **Tabla G-21 del Anexo G** se presentan los estadísticos descriptivos de las variables cognitivas según los sujetos NF1 presenten T2H en la Tronco Encefálico (UBOs T), en otras regiones encefálicas (UBOs Otro), o no presenten T2H (No UBOs).

Los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de las medias intergrupo de las variables cognitivas se exponen en la **Tabla G-22 del Anexo G**.

No se encontró ninguna diferencia intergrupo estadísticamente significativa.

3.7.3. RELACIÓN CON EL TDAH.

A continuación, se muestran los resultados derivados del estudio de la posible asociación entre presentar T2H y padecer TDAH, y de la relación entre el número de T2H detectadas en los sujetos y el que éstos padezcan, o no, TDAH.

3.7.3.1. PRESENCIA-AUSENCIA DE T2H.

La **Tabla G-23 del Anexo G** es la tabla de contingencia para el estudio de la relación entre presentar T2H y padecer TDAH. Los resultados de la prueba Chi-cuadrado para comprobar si existe asociación estadísticamente significativa entre presentar T2H y padecer TDAH se muestran en la **Tabla G-24 del Anexo G**.

No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre presentar T2H y

padecer TDAH.

3.7.3.2. NÚMERO DE T2H.

A continuación se analiza si el número de T2H que presentan los sujetos varía en función de si éstos padecen TDAH comórbido o no. La **Tabla G-25 del Anexo G** muestra los estadísticos descriptivos para la variable Número de T2H en los subgrupos NF1 sin TDAH y NF1 con TDAH. Los resultados de la prueba de Mann-Whitney para la comparaciones intergrupos se exponen en la **Tabla G-26 del Anexo G**.

No existen diferencias estadísticamente significativas en el Número de T2H en función de si los sujetos NF1 presentan TDAH comórbido o no.

4. DISCUSIÓN

Las alteraciones cognitivas son la complicación más frecuente en los niños con NF1, afectando al 81% de éstos [198]. Estas alteraciones son un indicador de mal pronóstico y repercuten gravemente sobre la evolución académica y psicosocial de los niños y, a la postre, sobre su calidad de vida. En los últimos 15 años gran parte de los esfuerzos científicos en este campo se han centrado en el estudio del fenotipo cognitivo de la NF1 y su posible relación con los marcadores radiológicos encontrados (UBOs). Aunque hay evidencias compartidas por la mayoría de los estudios, también existen gran número de inconsistencias entre ellos, derivadas, al menos en parte, de la alta variedad fenotípica propia de la enfermedad [198, 199]. Una vía para atajar este problema es diseñar estudios que utilicen submuestras bien definidas de pacientes NF1 y diferentes grupos control [21]. El presente trabajo sigue esta línea. Por un lado, la muestra NF1 ha sido dividida en subgrupos, según la presencia comórbida o no de TDAH y el tipo de éste (Inatento y Combinado), y por otro, se utilizan dos grupos de control, uno sin patología (Control Sin TDAH) y otro formado por niños diagnosticados de TDAH (Control Con TDAH). Se realizan comparaciones múltiples intergrupos a 3 niveles de especificidad respecto al TDAH.

A continuación se analizan los resultados derivados del presente trabajo en relación a las hipótesis planteadas para cada uno de los objetivos propuestos.

4.1. PERFIL COGNITIVO.

Los resultados de nuestro estudio muestran que el **CIT** medio obtenido por el grupo NF1 se encuentra dentro del rango de la normalidad (entre -1 y 1). La puntuación del CIT obtenida por el grupo NF1 es significativamente menor que la obtenida por el grupo Control Sin TDAH. Esos resultados permiten confirmar la **hipótesis H-1.1**.

Existen varios estudios que han puesto de manifiesto que los niños con NF1 presentan un CIT ajustado a la normalidad, pero más bajo que el obtenido por los sujetos de los grupos control sin patología con los que han sido comparados. Estas investigaciones sitúan el CIT de los niños con NF1 en un rango aproximado que va de 85 a

95 [198, 199]. En nuestro estudio los sujetos del grupo NF1 obtienen un CI en torno al límite superior de este rango. También hemos encontrado que el CIT del grupo NF1 es inferior al del grupo Control Sin TDAH. Por lo tanto, nuestros resultados son coherentes con los hallazgos previos.

Respecto a los **índices que conforman la puntuación CIT**, en el grupo NF1, el índice CV es el que tiene una puntuación más alta, seguida de MT, VP y RP. En relación al grupo Normativo, sólo VP y RP son significativamente menores que la puntuación $z=0$. Estos datos permiten confirmar la **hipótesis H-1.2**.

En la literatura científica se ha informado consistentemente sobre el hecho de que los niños con NF1 tienen una prevalencia de TDAH 4 o 5 veces superior a la encontrada en la población general [198, 282]. Este dato sugiere que, considerados globalmente, los niños con NF1 obtendrán puntuaciones bajas en VP, ya que las tareas que conforman este índice son muy sensibles a la disfunción atencional. Por otra parte, también es un hallazgo consistente el hecho de que los niños con NF1 presentan frecuentemente dificultades en habilidades no verbales [198, 208, 216]. Teniendo en cuenta que las pruebas cuyas puntuaciones conforman el índice RP son tareas no verbales, también es previsible que los pacientes con NF1 muestren puntuaciones bajas en éste índice. En este sentido, los resultados de nuestra investigación son coherentes con las evidencias encontradas sobre la enfermedad, ya que los índices VP y RP son los que obtienen puntuaciones más bajas, estando además significativamente por debajo la puntuación media del grupo Normativo.

En cuanto a las **variables cognitivas no verbales**, hemos registrado puntuaciones significativamente menores que la media del grupo Normativo en las variables (no verbales): RP, Rapidez y Precisión con la Mano Dominante, Cierre Gestáltico, Razonamiento Abstracto No Verbal, Memoria Facial, Aprendizaje Serial Visual, Fluidez No Verbal, Aritmética-Problemas, Orientación de Líneas, y Praxias Visoconstructivas. La puntuación de estas dos últimas variables no difiere significativamente de $z=-1$. Por otra parte, el grupo NF1 obtuvo diferencias significativas, con peor puntuación, respecto al grupo Control Sin TDAH en las variables: Praxias Visoconstructivas, Razonamiento Abstracto No Verbal, Aprendizaje Serial Visual, Motricidad Dominante, Cierre Gestáltico, Orientación de Líneas, Fluidez No Verbal, Recuerdo Visual Demorado, y Artimética-

Problemas. Estos datos apoyan la **hipótesis H-1.3**.

Existe una sólida evidencia de que los pacientes que padecen NF1 se caracterizan por presentar dificultades visoespaciales [21]. La prueba más frecuentemente utilizada para evaluar las habilidades no verbales es el test de Juicios de Orientación de Líneas. Se ha encontrado consistentemente que los pacientes con NF1 tienen una pobre ejecución en esta prueba, p. ej. [198, 204, 210, 213]. Otra prueba frecuentemente administrada y con resultados similares es la Figura Compleja de Rey, utilizada para medir la función práctica visoconstructiva [241]. Los sujetos del Grupo NF1 obtuvieron puntuaciones en ambas pruebas significativamente menores que la puntuación $z=0$ del grupo Normativo. Además, la puntuación de ambas pruebas difirió significativamente de la obtenida por el grupo Control Sin TDAH. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con los resultados de la prueba de la Figura Compleja de Rey, la puntuación de los sujetos del grupo NF1 Sin TDAH en la prueba de Juicios de Orientación de Líneas no difirió significativamente de la obtenida por los sujetos del grupo Control Sin TDAH, aunque la puntuación de los sujetos del grupo NF1 Con TDAH sí difirió significativamente de la del grupo Control Sin TDAH. Este hallazgo se puede explicar si consideramos que para resolver la tarea de Juicios de Orientación de Líneas se requiere de la participación de las Funciones Ejecutivas, principalmente de la Memoria Operativa Visual. La alteración de las Funciones Ejecutivas es una característica de los sujetos con TDAH, y puede explicar que los resultados en esta prueba difieran significativamente en función de si existe TDAH comórbido (grupo NF1 Con TDAH) o no (grupo NF1 Sin TDAH). Por lo tanto, se puede plantear la posibilidad de que algunas dificultades no verbales presentes en los niños con NF1 sean debidas, al menos parcialmente, a la presencia comórbida de TDAH. En este sentido, como se mostró en las **Tablas 37 y 38**, variables como RP, Motricidad Dominante y No dominante, Cierre Gestáltico, Orientación de Líneas, Razonamiento Abstracto No Verbal, Memoria Facial, y Fluidez No Verbal muestran “caídas” significativas cuando consideramos las puntuaciones del grupo NF1 Con TDAH frente a las del grupo NF1 Sin TDAH, ambas en relación al grupo Normativo. Es decir, la presencia de TDAH comórbido en la muestra NF1 (grupo NF1 Con TDAH) va unida a peores puntuaciones en estas variables, si la comparamos con las obtenidas por los sujetos con NF1 pero sin TDAH (grupo NF1 Sin TDAH). Este hallazgo también está respaldado por los resultados de las comparaciones intergrupos. En la **Tabla 40 (categoría B)** se detallan las variables en las que los sujetos del grupo Control

Sin TDAH obtienen puntuaciones significativamente mayores que los sujetos NF1, sólo cuando estos últimos padecen comórbidamente TDAH. Entre éstas se encuentran: Motricidad Dominante, Cierre Gestáltico, Orientación de Líneas, Fluidez No Verbal, Recuerdo Visual Demorado, Aritmética-Problemas, Atención Visual, y Coordinación Visomotora.

Por otro lado, las dificultades que presentan los niños del grupo NF1 en la tarea Aprendizaje Serial Visual, que les lleva a necesitar mayor número de ensayos que los niños del grupo Normativo y a obtener un peor rendimiento que éstos, podrían a priori ser debidas a tres factores: alteraciones en los procesos visoespaciales, alteraciones atencionales o alteraciones en los procesos de aprendizaje. Los niños del grupo NF1 obtienen una puntuación en esta tarea significativamente menor que la media del grupo Normativo pero, a diferencia de lo que pasaba con algunas otras Habilidades No Verbales, permanece estable independientemente de la presencia comórbida o no de TDAH, lo que sugiere que el bajo rendimiento de los niños NF1 en esta tarea no está asociado a la presencia de dificultades atencionales. La investigación con “ratones NF1+/-” ha demostrado que, comparados con los miembros no afectados de la camada, los ratones NF1 +/- experimentan dificultades en tareas dependientes del hipocampo, como el aprendizaje visoespacial (en el laberinto de agua de Morris) [353]. La causa de este fenotipo cognitivo es el incremento de la actividad de las proteínas Ras asociado a la disminución de los niveles de neurofibromina que derivada de la mutación del gen NF1 [351]. Como ya se comentó en el apartado “Alteraciones en la neuroplasticidad”, ésta es la capacidad del cerebro para aprender, recordar y olvidar, así como para reorganizarse y recuperarse tras una lesión [337]. La neuroplasticidad está promovida por cambios dependientes-de-actividad en las sinapsis y/o los circuitos neuronales, que están mediados por *cascadas de señalización bioquímica* intraneuronales Ras-MAPK (proteín-kinasas activadas por mitógenos) que vinculan la actividad sináptica con los procesos de transcripción genética en el núcleo [338, 345, 346]. Dado que la forma humana de la neurofibromina y la del ratón son altamente homólogas (98% de similitud de secuencia), y que también lo son las secuencias promotoras del gen, se ha sugerido que la bioquímica de la proteína, así como la regulación transcripcional del gen, son similares entre ambas especies [353]. Por lo tanto, las dificultades en el Aprendizaje Serial Visual que muestran los niños con NF1 podrían ser equiparables a los déficits en el aprendizaje visoespacial de

los ratones NF1+/- en el laberinto de agua de Morris, estando ambos fenotipos asociadas a alteraciones en la neuroplasticidad, derivadas de la disminución de los niveles de neurofibromina causada por la mutación del gen NF1, que finalmente provoca la alteración de la *cascada de señalización bioquímica* intraneuronal Ras-MAPK.

En resumen, los resultados de nuestro estudio son coherentes con los informados por investigaciones previas, aunque van más allá al evidenciar el efecto que tiene la presencia comórbida de TDAH en la ejecución de tareas no verbales, y proponer que la alteración en los mecanismos de neuroplasticidad podría subyacer a las dificultades en la realización aprendizajes no verbales.

Respecto a las **variables verbales**, grupo NF1 obtiene puntuaciones significativamente menores que la media del grupo Normativo en Procesamiento Auditivo Verbal y Vocabulario Receptivo. Ninguna, de estas puntuaciones, llega a ser deficitaria. Cuando se compara la ejecución del grupo NF1 con la del grupo Control Sin TDAH, éste obtiene puntuaciones significativamente mayores en Vocabulario Receptivo, Lectura-Comprensión, y Lectura-Decodificación. Estos datos permiten confirmar la **hipótesis H.1-4**.

Las primeras investigaciones neuropsicológicas sobre la NF1 centraron sus esfuerzos en entender los déficits en habilidades no verbales, prestando poca atención al estudio de las habilidades basadas en el lenguaje. Mazzocco et al. [217] fueron de los primeros investigadores que estudiaron en detalle las habilidades basadas en el lenguaje, encontrando que los sujetos con NF1 presentan déficit en Procesamiento Auditivo Verbal. La consecuencia principal de esta alteración es la afectación del aprendizaje de la Lectura, aunque también pueden estar alteradas otras habilidades basadas en el lenguaje como la Comprensión del Lenguaje, el Aprendizaje Serial Verbal, el Razonamiento Abstracto Verbal, la Escritura, o la Ortografía. Estos resultados han sido posteriormente replicados, p. ej. [198, 224]. Los datos de nuestro estudio son coherentes con los de las investigaciones previas, pero podemos ir más allá al analizar los resultados en submuestras de sujetos NF1 según presenten TDAH comórbido o no. En este sentido, como queda reflejado en las **Tablas 37 y 38** determinadas variables (verbales) como CV, Razonamiento Abstracto Verbal, Vocabulario Receptivo, Comprensión Gramatical, Memoria de Frases, Escritura-Dictado, y Procesamiento Auditivo Verbal presentan “caídas” significativas cuando

consideramos las puntuaciones del grupo NF1 Con TDAH frente a las del grupo NF1 Sin TDAH, ambas en relación al grupo Normativo. Esto significa que la presencia de TDAH comórbido en la muestra NF1 (grupo NF1 Con TDAH) va unida a peores puntuaciones en estas variables, si la comparamos con las obtenidas por los sujetos con NF1 pero sin TDAH (grupo NF1 Sin TDAH). Por lo tanto, al igual que sucedía con las Habilidades No Verbales, es posible que las dificultades en algunas Habilidades Basadas en el Lenguaje presentes en los niños con NF1 sean debidas, al menos parcialmente, a la presencia comórbida de TDAH.

En relación a las **variables atencionales y ejecutivas**, los resultados de nuestro estudio muestran que los sujetos del grupo NF1 obtienen puntuaciones significativamente menores que la media del grupo Normativo en: Atención Sostenida, Atención Dividida, Fluidez No Verbal, Flexibilidad y Planificación, siendo las puntuaciones en estas dos últimas variables significativamente deficitarias. Al realizar comparaciones intergrupos, se comprueba que los sujetos del grupo NF1 registran puntuaciones significativamente menores que los sujetos del grupo Control Sin TDAH en Atención Sostenida, Planificación y Fluidez No Verbal. Estos datos respaldan la **hipótesis H-1.5**.

Diversos estudios han informado que los sujetos con NF1 presentan bajas puntuaciones en las Funciones Atencionales y Ejecutivas [205, 207, 241]. Los resultados de nuestra investigación son coherentes con estos hallazgos. Por otra parte, Hyman et al. [198] demuestran que aunque los déficits ejecutivos están fuertemente correlacionados con el CIT, algunas alteraciones, como las existentes en planificación espacial, son mucho mayores de lo que sería esperable según el CIT. En nuestro estudio, los sujetos NF1, aunque obtuvieron un CIT que no difería significativamente de la media del grupo Normativo, presentaron un rendimiento en Planificación significativamente menor que $z=-1$, lo que demuestra, coherentemente con los estudios previos, que las dificultades en planificación son mayores de lo que sería esperable según el CIT de esta población.

Por último, respecto a las **habilidades académicas**, los resultados de nuestra investigación muestran que los sujetos del grupo NF1 obtienen puntuaciones significativamente menores que la media del grupo Normativo en Aritmética-Problemas. Estas puntuaciones son también significativamente menores que las registradas para el

grupo Control Sin TDAH. Además, los sujetos del grupo NF1 también obtuvieron puntuaciones significativamente menores que las del grupo Control Sin TDAH en Lectura-Decodificación y Lectura-Comprensión. Estos datos permiten aceptar la **hipótesis H-1.6**.

Dada la amplitud y severidad de las alteraciones cognitivas relacionadas con la NF1, tanto en habilidades No Verbales como en Habilidades Basadas en el Lenguaje no es de extrañar que los niños con esta enfermedad tengan un elevado riesgo de presentar un bajo rendimiento escolar y Dificultades en el Aprendizaje de las Habilidades Académicas. Al compararlos con sus hermanos sanos o con la población general, los sujetos con NF1 han obtenido peores puntuaciones en matemáticas, lectura de palabras, comprensión lectora y ortografía [198, 318, 319]. En nuestro estudio, cuando analizamos los resultados obtenidos por los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH en relación al grupo Normativo, comprobamos que la única habilidad académica que “cae” ante la presencia de TDAH es Aritmética-Problemas. Las bajas puntuaciones en esta tarea, han sido relacionadas tanto con dificultades de tipo atencional como con dificultades en habilidades no verbales [398], ambas muy frecuentes en la NF1, por lo que este hallazgo resulta coherente con el conocimiento previo.

4.2. PREVALENCIA DEL TDAH.

La **prevalencia de TDAH** en niños de la población general en edad escolar es del 8-10% [253-256]. En nuestro estudio, el 47% (n=31) de los niños con NF1 fue diagnosticado de TDAH, lo que supone una frecuencia de 4 a 6 veces mayor que la encontrada en la población general. De entre ellos, la prevalencia es del 35 % (n=11) para las mujeres y del 57 % (n=20) para los varones, es decir los varones con NF1 tienen una probabilidad 1,6 veces mayor que las mujeres con esta enfermedad de padecer comórbidamente TDAH. Este dato contrasta con la relación 3:1 varones/mujeres que encontramos en la población general [247]. Estos resultados permiten confirmar la **hipótesis H-2.1**.

Según la investigación precedente, aproximadamente el 40% de los niños con NF1

cumplen los criterios propuestos por el DSM-IV-TR para el TDAH [198, 282]. Estos resultados son coherentes con los encontrados por nosotros.

4.3. FENOTIPO DIFERENCIAL Y TDAH.

Al comparar las puntuaciones en CIT de los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH, se evidencian diferencias estadísticamente significativas a favor del primero.

Los resultados de nuestro estudio muestran que los sujetos del grupo NF1 Sin TDAH obtienen una puntuación de CIT, que no difiere significativamente de la media del grupo Normativo ($z=0$), sin embargo los sujetos del grupo NF1 Con TDAH obtienen una puntuación en CIT significativamente menor que la media del grupo Normativo ($z<0$).

Por último, se comprueba que el CIT de los sujetos del grupo NF1 Sin TDAH no difiere del obtenido por el grupo Control Sin TDAH. Al realizar la comparación del grupo NF1 Con TDAH respecto al grupo Control Sin TDAH en la variable CIT, se evidencian diferencias estadísticamente significativas a favor del segundo.

Estos datos demuestran que el CIT de los sujetos que padecen NF1 difiere significativamente en función de si éstos presentan TDAH comórbido o no, y permiten aceptar la **hipótesis H-3.1 y las tres subhipótesis derivadas de ella**.

En cuanto a la **distribución del CIT** en los sujetos NF1, existen algunos estudios que han encontrado que la distribución de esta variable es bimodal [204, 205], lo que ha sido interpretado en el sentido de que un subgrupo de pacientes con NF1 y un CIT bajo sería el responsable de que la media de los CIT de la muestra completa de pacientes con NF1 estuviera por debajo del CIT de la población general [206]. Sin embargo, muchos otros investigadores han encontrado distribuciones ajustadas a la curva normal, aunque desplazadas hacia la izquierda [21, 198]. Los resultados de nuestra investigación son coherentes con esta segunda posición en cuanto a que los datos se ajustan a la distribución normal. Sin embargo, hay que destacar que en nuestro estudio la distribución

del CIT presenta dos máximos en el histograma. Si a esto le unimos el hecho de que, al subdividir la muestra NF1 según los sujetos tengan TDAH comórbido o no, obtenemos un CIT significativamente diferente para ambos subgrupos, y que el CIT del grupo NF1 Sin TDAH no difiere significativamente de $z=0$, mientras que el CIT del grupo NF1 Con TDAH es significativamente menor que $z=0$, sí se puede afirmar que, según nuestros resultados, un subgrupo de pacientes (los que padecen comorbidamente TDAH) son los responsables de que la media de los CIT de la muestra completa de pacientes con NF1 esté por debajo del CIT de la población general.

Como se puede apreciar en la **Tabla 36**, el grupo NF1 Sin TDAH presenta puntuaciones significativamente menores que la media del grupo normativo en 1 variable (Aprendizaje Serial Visual), y puntuaciones que no difieren significativamente de $z=-1$ en 3 variables (Praxias Visoconstructivas, Planificación y Flexibilidad); para el grupo NF1 Con TDAH se registran puntuaciones significativamente menores que la media del grupo Normativo en 10 variables (CIT, VP, Motricidad Dominante, Cierre Gestáltico, Vocabulario Receptivo, Memoria de Frases, Memoria Facial, Aprendizaje Serial Visual, Atención Dividida y Atención Selectiva), puntuaciones que no difieren significativamente de $z=-1$ en 9 variables (RP, Motricidad Dominante, Procesamiento Auditivo Verbal, Orientación de Líneas, Praxias Visoconstructivas, Razonamiento Abstracto No Verbal, Atención Sostenida, Fluidez No Verbal y Flexibilidad), y puntuaciones significativamente menores de $z=-1$ en 1 variable (Planificación). Si atendemos sólo a las variables deficitarias, el grupo NF1 Sin TDAH presentó 3 variables deficitarias frente a las 10 del grupo NF1 Con TDAH. Por otro lado, si nos fijamos en los resultados de las comparaciones entre el grupo Control Sin TDAH y los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH (**Tabla 36**) obtenemos unos resultados similares. Se registran 11 variables cuyas puntuaciones en comparación con el grupo Control Sin TDAH no diferían significativamente para el grupo NF1 Sin TDAH, y que sí lo hacen para el grupo NF1 Con TDAH o alguna de sus subdivisiones (NF1 Intento y NF1 Combinado). Estas variables son: CIT, Motricidad Dominante, Cierre Gestáltico, Orientación de Líneas, Fluidez No Verbal, Recuerdo Visual Demorado, Aritmética-Problemas, Secuenciación Motora, Atención Visual, Coordinación Visomotora y Atención Dividida. A la vista de estos datos, queda confirmada la **hipótesis H-3.2**. La presencia comórbida de TDAH en niños con NF1 agrava su perfil cognitivo, tanto en número de funciones cognitivas afectadas como en su severidad.

Para realizar el análisis de las hipótesis H-3.3, H-3.4 y H-3.5 nos basaremos en la información mostrada en las Tablas 37, 38, 40 y 41.

De las dificultades cognitivas registradas se podría considerar que algunas están **asociadas a la enfermedad, y además se agravan con la presencia de TDAH comórbido**, si se cumplen las siguientes condiciones:

Condición 1. Las puntuaciones obtenidas por el grupo NF1 Sin TDAH en relación al grupo Normativo son “menores que $z=0$ ” ó “deficitarias” (Tabla 37).

Condición 2. Las puntuaciones obtenidas por el grupo NF1 Con TDAH en relación al grupo Normativo son “menores que $z=0$ ” ó “deficitarias” (Tabla 37).

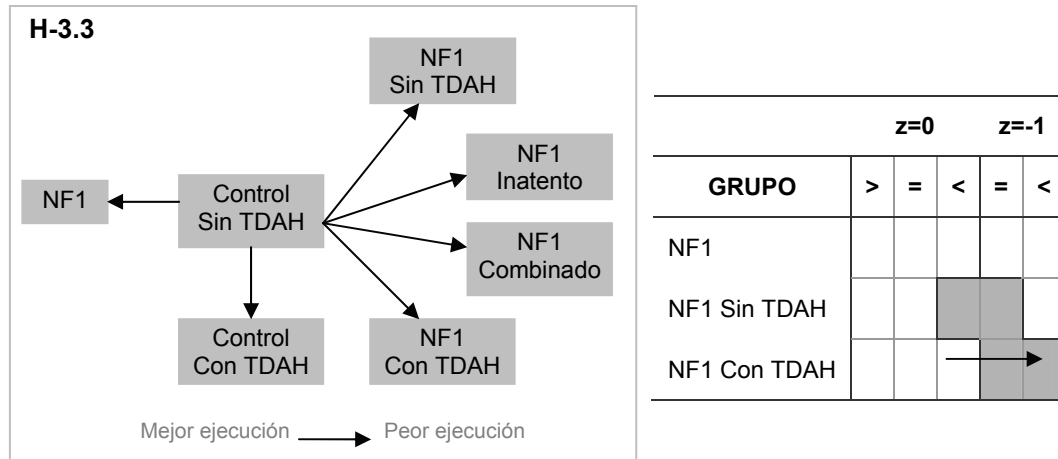
Condición 3. Cuando se comparan las puntuaciones obtenidas por los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH en relación al grupo Normativo, se registra una “caída” significativa de las puntuaciones del grupo NF1 Con TDAH respecto al grupo NF1 Sin TDAH (Tabla 38).

Condición 4: los sujetos del grupo Control Sin TDAH obtienen puntuaciones significativamente mayores que las obtenidas por los sujetos NF1, independientemente de si estos últimos padecen TDAH comórbido o no (Tabla 40, categoría A)

Condición 5. El grupo Control Con TDAH obtiene puntuaciones significativamente menores que las obtenidas por el grupo Control Sin TDAH (Tabla 41, categoría F).

En la Figura 57 se representan de manera gráfica estas condiciones.

Figura 57. Dificultades cognitivas en la muestra NF1 que se agravan con la presencia comórbida de TDAH: esquema de las condiciones 1-5 según la simbología empleada en las figuras del apartado 3.6 y la Tabla 37.



Estas cinco condiciones se cumplen para la variable **Planificación**, por lo que se puede afirmar que existe al menos una variable cognitiva en la muestra NF1 cuya puntuación cae ante la presencia comórbida de TDAH (**hipótesis H-3.3**).

En la Tabla 42 se sintetiza el proceso de contraste de esta hipótesis.

Tabla 42. Dificultades cognitivas en la muestra NF1 que se agravan con la presencia comórbida de TDAH.

REFERENCIA	CONDICIONES
Comparaciones con el grupo Normativo	
Tabla 37	NF1 Sin TDAH “< 0” (ó deficitaria) NF1 Con TDAH “<0” (ó deficitaria)
Tabla 38	NF1 Con TDAH “cae” respecto NF1 Sin TDAH
Comparaciones Intergrupos	
Tabla 40 categoría A	NF1 Sin TDAH < Control Sin TDAH NF1 con TDAH < Control Sin TDAH
Tabla 41 categoría F	Control Con TDAH < Control Sin TDAH
DIFICULTADES	
Planificación	

Por otra parte, de las dificultades cognitivas registradas se podría considerar que algunas están asociadas específicamente a la enfermedad, y además no se agravan con la presencia de TDAH comórbido, si se cumplen las siguientes condiciones:

Condición 1. Las puntuaciones obtenidas por el grupo NF1 Sin TDAH en relación al grupo Normativo son “menores que $z=0$ ” ó “deficitarias” (Tabla 37).

Condición 2. Las puntuaciones obtenidas por el grupo NF1 Con TDAH en relación al grupo Normativo son “menores que $z=0$ ” ó “deficitarias” (Tabla 37).

Condición 3. Cuando se comparan las puntuaciones obtenidas por los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH en relación al grupo Normativo, no se registra una “caída”

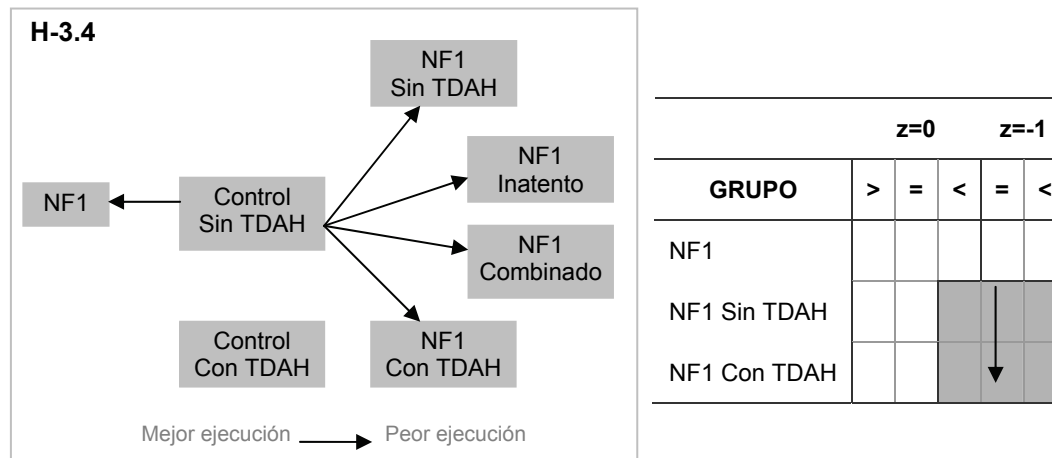
significativa de las puntuaciones del grupo NF1 Con TDAH respecto al grupo NF1 Sin TDAH, es decir, las puntuaciones permanecen “estables” en relación a la presencia comórbida, o no, de TDAH (Tabla 38).

Condición 4: los sujetos del grupo Control Sin TDAH obtienen puntuaciones significativamente mayores que las obtenidas por los sujetos NF1, independientemente de si estos últimos padecen TDAH comórbido o no (Tabla 40, categoría A)

Condición 5. El grupo Control Con TDAH obtiene puntuaciones que no difieren significativamente de las obtenidas por el grupo Control Sin TDAH (Tabla 41, categoría E).

En la Figura 58 se representan de manera gráfica estas condiciones.

Figura 58. Dificultades cognitivas en la muestra NF1 que no se agravan con la presencia comórbida de TDAH: esquema de las condiciones 1-5 según la simbología empleada en las figuras del apartado 3.6 y la Tabla 37.



Estas cinco condiciones se cumplen para las variables: **Praxias Visoconstructivas** y **Aprendizaje Serial Visual**, por lo que podemos afirmar que existen dificultades cognitivas en la muestra NF1 que no se agravan con la presencia comórbida de TDAH, lo que permite confirmar la **hipótesis H-3.4**.

En la Tabla 43 se sintetiza el proceso de contraste de esta hipótesis.

Tabla 43. Dificultades cognitivas en la muestra NF1 que no se agravan con la presencia comórbida de TDAH.

REFERENCIA	CONDICIONES
Comparaciones con el grupo Normativo	
Tabla 37	NF1 Sin TDAH “< 0” (ó deficitaria) NF1 Con TDAH “<0” (ó deficitaria)
Tabla 38	NF1 Con TDAH “estable” respecto NF1 Sin TDAH
Comparaciones Intergrupos	
Tabla 40 categoría A	NF1 Sin TDAH < Control Sin TDAH NF1 con TDAH < Control Sin TDAH
Tabla 41 categoría E	Control Con TDAH = Control Sin TDAH
DIFICULTADES	
Praxias Visoconstructivas	
Aprendizaje Serial Visual	

También se podría considerar que algunas dificultades cognitivas no son específicas de la NF1, evidenciándose sólo cuando se produce la presencia comórbida de TDAH, si se cumplen las siguientes condiciones:

Condición 1. Las puntuaciones obtenidas por el grupo NF1 Sin TDAH en relación al grupo Normativo son “iguales que $z=0$ ” (Tabla 37).

Condición 2. Las puntuaciones obtenidas por el grupo NF1 Con TDAH en relación al grupo Normativo son “menores que $z=0$ ” ó “deficitarias” (Tabla 37).

Condición 3. Cuando se comparan las puntuaciones obtenidas por los grupos NF1

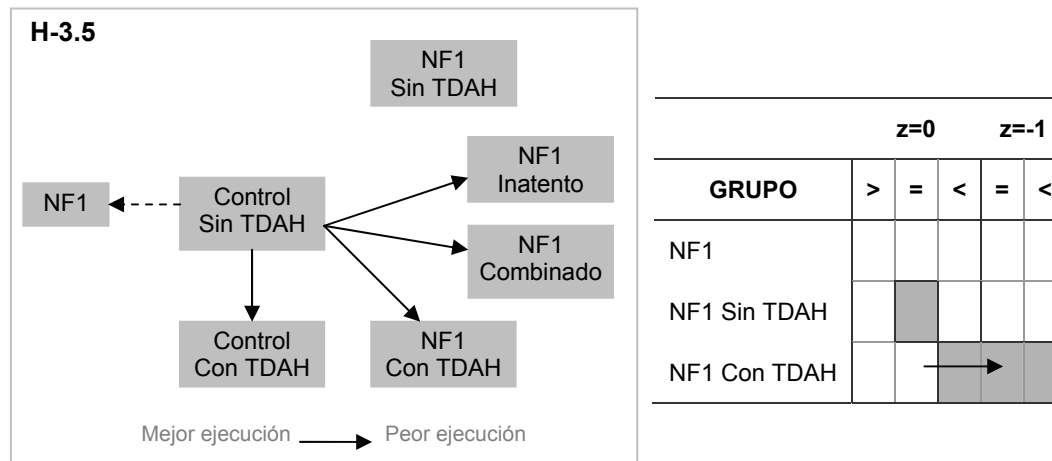
Sin TDAH y NF1 Con TDAH en relación al grupo Normativo, se registra una “caída” significativa de las puntuaciones del grupo NF1 Con TDAH respecto al grupo NF1 Sin TDAH (Tabla 38).

Condición 4: los sujetos del grupo Control Sin TDAH obtienen puntuaciones significativamente mayores que las obtenidas por los sujetos NF1, sólo cuando estos últimos padecen TDAH comórbido (Tabla 40, categoría B)

Condición 5. El grupo Control Con TDAH obtiene puntuaciones significativamente menores que las obtenidas por el grupo Control Sin TDAH (Tabla 41, categoría F).

En la Figura 59 se representan de manera gráfica estas condiciones.

Figura 59. Dificultades cognitivas en los sujetos de la muestra NF1 que están presentes sólo cuando éstos padecen TDAH comórbido: esquema de las condiciones 1-5 según la simbología empleada en las figuras del apartado 3.6 y la Tabla 37



Estas cinco condiciones se cumplen para la variable: **CIT, Motricidad Dominante, Fluidez No Verbal**, variables cognitivas que están alteradas en los sujetos NF1 sólo cuando éstos padecen TDAH comórbido. Estos datos permiten validar la **hipótesis H-3.5**.

En la Tabla 44 se sintetiza el proceso de contraste de esta hipótesis.

Tabla 44. Dificultades cognitivas en los sujetos de la muestra NF1 que están presentes sólo cuando éstos padecen TDAH comórbido.

REFERENCIA	CONDICIONES		
Comparaciones con el grupo Normativo			
Tabla 37	NF1 Sin TDAH “= 0” NF1 Con TDAH “<0” (ó deficitaria)		
Tabla 38	NF1 Con TDAH “cae” respecto NF1 Sin TDAH		
Comparaciones Intergrupos			
Tabla 40 categoría B	NF1 Sin TDAH = Control Sin TDAH NF1 con TDAH < Control Sin TDAH		
Tabla 41 categoría F	Control Con TDAH < Control Sin TDAH		
	<table><tr><th>DIFICULTADES</th></tr><tr><td>CIT Motricidad Dominante Fluidez No Verbal</td></tr></table>	DIFICULTADES	CIT Motricidad Dominante Fluidez No Verbal
DIFICULTADES			
CIT Motricidad Dominante Fluidez No Verbal			

En relación a las hipótesis H-3.1. a H-3.5., sólo se ha encontrado una investigación, cuyos resultados han sido publicados en octubre de 2012, coincidiendo con la revisión final del presente texto, que estudia el efecto adverso del TDAH sobre la cognición en pacientes NF1 [399]. Los autores realizan un análisis retrospectivo con una muestra de 114 niños que padecen NF1. Éstos son subdivididos en función de la presencia o no de TDAH comórbido (criterios DSM-IV-TR). Se utiliza como criterio de exclusión la presencia de hallazgos intracraneales. A los sujetos se les administra la escala de Inteligencia de Wechsler para niños (versión germana). Los investigadores encontraron que los sujetos NF1 Con TDAH tenían un rendimiento significativamente peor en el CIT ($p < 0,005$) y otras medidas de inteligencia que los sujetos NF1 Sin TDAH. Discriminaron dos variables,

Habilidades Visoespaciales y Aritmética, específicamente alteradas en los pacientes NF1, y que no estaban afectadas por la presencia de TDAH. Concluyen que los síntomas del TDAH tienen un impacto negativo sobre el desarrollo intelectual de los niños con NF1 que conlleva una caída en las variables del perfil cognitivo.

Si bien, este estudio tiene claras limitaciones respecto al nuestro, como por ejemplo que no hace comparaciones con un grupo Control ni con el grupo Normativo, que realiza un estudio muy restringido del perfil cognitivo mediante el empleo de una única prueba general de inteligencia, o que no estudia el papel de las T2H en relación a las alteraciones cognitivas o el TDAH, posee la virtud de utilizar una muestra muy amplia de sujetos. En cualquier caso, sus resultados son coherentes con los encontrados por nosotros.

4.4. T2H Y PERFIL COGNITIVO.

Al comparar las puntuaciones en las variables cognitivas del subgrupo de niños NF1 que presentan T2H con las del subgrupo de niños NF1 que no presentan T2H, sólo se obtienen diferencias estadísticamente significativas en la variable: **Reconocimiento Facial** ($p=0,041$). En esta variable, los niños NF1 con T2H obtienen peores puntuaciones que los que no las tienen. Sin embargo, no se puede afirmar que, con carácter general, los niños NF1 que presentan T2H obtienen peores puntuaciones en las variables cognitivas que los que no las tienen. Por lo tanto, la **hipótesis H-4.1** sólo recibe un apoyo muy parcial y reducido.

Además, no se ha encontrado ninguna correlación suficientemente grande ($\geq 0,4$) y estadísticamente significativa entre el número de T2H y las variables cognitivas. Estos datos nos llevan a rechazar la **hipótesis H-4.2**. El número de T2H no correlaciona con la puntuación obtenida por los sujetos NF1 en las variables cognitivas.

Sólo han resultado significativas las comparaciones intergrupo en una variable cognitiva: **Reconocimiento Facial**. Los sujetos NF1 que presentan T2H en otras regiones encefálicas distintas del Tálamo-Estriado obtienen peores puntuaciones en la variable

Reconocimiento Facial que los que tienen T2H en el Tálamo-Estriado y también que los que no presentan T2H. Estos resultados nos llevan a rechazar la **hipótesis H-4.3**. No existe ninguna localización específica de las T2H en el encéfalo (de las propuestas) que esté relacionada con obtener peores puntuaciones en una o varias variables cognitivas.

Las T2H son un signo característico de los sujetos NF1, estando presentes en el 55-90% de éstos [328]. Las localizaciones más frecuentes para las T2H son el Tálamo, los Ganglios Basales, el Cerebelo, el Tronco Encefálico, y la Sustancia Blanca Subcortical. Son un marcador radiológico de anomalías extensas en la sustancia blanca de los niños NF1 [205, 330] cuyo sustrato patológico parecen ser procesos edematosos con desarrollo de áreas de vacuolización mielínica [329], no estando asociadas a efecto de masa, déficit neurológico focal o macrocefalia. Existen muchas investigaciones que han estudiado la posible asociación entre la presencia, el número o la localización de las T2H y el desarrollo de alteraciones cognitivas, existiendo **múltiples resultados contradictorios** (p. ej. [326, 331-336]). Algunos autores han llegado a sugerir que la presencia de T2H en la infancia son el mejor predictor de la presencia de disfunciones cognitivas en la edad adulta. Sin embargo, esto es incoherente con el hecho de que las T2H tienden a desaparecer con la edad [324] y con la sugerencia de Gill, Hyman, Steinberg, & North, 2006 [328] de que, si aumentara la sensibilidad de las técnicas de neuroimagen, el 100% de los sujetos con NF1 presentaría T2H. Estos datos permiten cuestionar el posible valor pronóstico de la presencia de T2H en relación al desarrollo de alteraciones cognitivas. Aún así, la presencia de T2H, al ser un signo distintivo de la enfermedad, es probable sea incorporado en un futuro, como proponen algunos autores, a los criterios diagnósticos de la NF1 [400].

. Los resultados del presente trabajo son coherentes con los encontrados por los autores que **descartan la relación entre la presencia, número o localización de las T2H y el desarrollo de alteraciones cognitivas**. Como se desprende del contraste de las hipótesis H-3.1, H-3.2, H-3.3 y H-3.5, el mejor predictor del desarrollo de alteraciones cognitivas en los niños con NF1 es el hecho de **padecer TDAH comórbido**, y no la presencia de T2H.

En relación a la etiopatogenia de las alteraciones cognitivas, es prometedor el

cuerpo de investigación que las relaciona con una regulación defectuosa por parte de las proteínas Ras de la casacada bioquímica Ras-MAPK, parte integrante de la fase tardía de la PLP, derivada de la alteración en el nivel de neurofibromina, resultado de la mutación en el gen NF1.

4.5. T2H Y TDAH.

No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre presentar T2H y padecer TDAH comórbido, por lo que se rechaza la **hipótesis H-5.1**.

Además, al comparar los sujetos del grupo NF1 Sin TDAH con los del grupo NF1 Con TDAH respecto al número de T2H que presentan, tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados nos llevan a rechazar la **hipótesis H-5.2**. No existen diferencias en el número de T2H entre los sujetos NF1 según éstos presenten TDAH comórbido o no.

Los resultados derivados del contraste de estas dos últimas hipótesis no pueden ser analizados en relación a los resultados de estudios anteriores por no existir investigación previa a este respecto. En cualquier caso, estos resultados son coherentes con el hecho de no haber encontrado asociación entre la presencia, el número o la localización de T2H y el desarrollo de alteraciones cognitivas (hipótesis H-4.1 a H-4.3), y con el hallazgo de que las alteraciones cognitivas registradas están asociadas en su mayoría, en cuanto a su número y gravedad, con la presencia de TDAH comórbido (hipótesis H-3.1, H-3.2, H-3.3 y H-3.5).

4.6. IMPLICACIONES CLÍNICAS.

Teniendo en cuenta la alta prevalencia informada de TDAH en los niños con NF1 y que la presencia comórbida de TDAH en éstos agrava su perfil cognitivo, tanto en número de funciones cognitivas afectadas como en su severidad, siendo el mejor predictor del desarrollo de alteraciones cognitivas, se hace imprescindible incluir en los potocolos de evaluación de estos pacientes **pruebas de cribaje del TDAH** con vistas a realizar una detección precoz y, en su caso, intervención temprana que propicie un mejor pronóstico de éstos. Los **casos positivos para TDAH** requerirán, además, una **evaluación más extensa** y exhaustiva del resto de su perfil cognitivo. En este sentido es imprescindible un abordaje interdisciplinar de la enfermedad, en el que la figura del Psicólogo Clínico subespecializado en Neuropsicología Pediátrica tiene un papel relevante (Tabla 15).

4.7. LIMITACIONES.

Una serie de limitaciones condicionan el presente trabajo, siendo deseable subsanarlas para futuros estudios:

Tanto el pequeño tamaño muestral del grupo Control Con TDAH, como el hecho de tener muchos valores “perdidos” nos ha obligado a utilizar pruebas de contraste no paramétricas, con la consiguiente pérdida de potencia estadística. Los valores perdidos derivan, por un lado, de que la batería empleada está compuesta por algunas pruebas cuyas edades de aplicación no abarcan el rango de edad de la muestra NF1. Por otro lado, los sujetos de los grupos Control Sin TDAH y Control Con TDAH, cuyas puntuaciones proceden de una base de datos, fueron evaluados años atrás, y se les administró el WISC-R, la versión anterior de la prueba de inteligencia que hemos aplicado nosotros. El WISC-IV permite obtener 4 Índices Intelectuales que no ofrecía la versión antigua. Por lo tanto,

estos índices, que tienen gran valor informativo, no han podido ser utilizados para las comparaciones intergrupo.

4.8. ÁREAS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES.

Para el futuro, planteamos una línea de investigación que permita seguir profundizando en el conocimiento del fenotipo cognitivo de la enfermedad mediante el empleo de subgrupos específicos de pacientes y la utilización de varios grupos de control que permitan realizar comparaciones múltiples entre ellos. Afinar el conocimiento de los déficits cognitivos que presentan los pacientes nos va a permitir aumentar la especificidad y eficacia de los procedimientos de evaluación e intervención, y va a posibilitar el diseño e implementación de estrategias tempranas de tratamiento, mejorando el pronóstico de estos niños.

Por otra parte, se hace imprescindible realizar estudios longitudinales, a parte de para profundizar en el conocimiento del curso evolutivo natural de la condición neurológica y de las alteraciones cognitivas, para comprender mejor los efectos cognitivos asociados al tratamiento farmacológico y/o psicopedagógico del TDAH.

El actual conocimiento del papel central de la neurofibromina en la patogénesis de los déficits cognitivos abre la posibilidad para el desarrollo de tratamientos farmacológicos eficaces. De hecho, hoy en día se están realizando ensayos clínicos para determinar la eficacia de la lovastatina en el tratamiento de los déficits atencionales y en memoria visoespacial en niños con NF1 [21].

5. CONCLUSIONES

1. El fenotipo cognitivo de los niños con NF1, **considerados globalmente**, se caracteriza por presentar un **CIT** (Cociente Intelectual) en el rango de la normalidad (entre -1 y 1), aunque significativamente menor que el registrado para los sujetos del grupo Control Sin TDAH.

2. Un rasgo característico del fenotipo cognitivo de los niños con NF1, **considerados globalmente**, es la presencia de dificultades en **Habilidades No Verbales**, como RP, Rapidez y Precisión con la Mano Dominante, Cierre Gestáltico, Razonamiento Abstracto No Verbal, Orientación de Líneas, y Praxias Visoconstructivas. Las dificultades en **Habilidades Basadas en el Lenguaje** también están presentes en los pacientes con NF1, aunque de una manera menos generalizada y severa que en el caso de las Habilidades No Verbales. Tal es el caso del Procesamiento Auditivo Verbal y el Vocabulario Receptivo. Así mismo, se evidencian dificultades en **Habilidades Mnésicas**, como Memoria Facial y Aprendizaje Serial Visual.

3. El fenotipo cognitivo de los niños con NF1, **considerados globalmente**, viene también marcado por la presencia de dificultades en variables cognitivas **atencionales**, como Atención Sostenida y Atención Dividida, y de otras **Funciones Ejecutivas**, como Fluidez No Verbal, Flexibilidad y Planificación. Estas dos últimas funciones, junto con Orientación de líneas y Praxias Visoconstructivas son deficitarias, y las más gravemente afectadas del fenotipo cognitivo de la muestra de pacientes con NF1.

4. La **comorbilidad del TDAH** en los pacientes con NF1 es muy elevada, con una prevalencia del **47%**, que es 4-5 veces mayor que la encontrada en la población general.

5. Al **estudiar diferencialmente la muestra NF1 en función de la presencia comórbida o no de TDAH**, se encuentra que los sujetos del grupo NF1 Sin TDAH obtienen un **CIT** que no difiere de la media del grupo Normativo, ni tampoco de la media del Grupo Control Sin TDAH, mientras que los sujetos del grupo NF1 Con TDAH obtienen un CIT significativamente menor que la media del grupo Normativo, y también significativamente menor que la media del grupo Control Sin TDAH. Por lo tanto, podemos afirmar que **las Habilidades Cognitivas Generales de los sujetos con NF1 empeoran si éstos padecen TDAH comórbido**. Los índices más sensibles a este empeoramiento

son VP y RP. El CIT de los pacientes NF1 Con TDAH hace que caiga la media de la muestra NF1 completa. **Los pacientes que padecen la enfermedad, pero que no presentan TDAH, tienen un CIT que no difiere significativamente de la media de la población general.** Coherentemente con estos hallazgos, se demuestra que **el fenotipo cognitivo de los pacientes con NF1 se agrava ante la presencia comórbida de TDAH.** No sólo aumentan el número de funciones afectadas, sino también la severidad de la alteración de las mismas. Esto sucede tanto para las Habilidades No Verbales como para las Habilidades Basadas en el Lenguaje.

6. El mejor predictor del desarrollo de alteraciones cognitivas en los niños con NF1 es el hecho de padecer **TDAH comórbido.**

7. Algunas de las **dificultades** que presentan los niños NF1 son **específicas de la NF1** (independientes de la presencia comórbida de TDAH), como sucede en el caso de las Praxias Visoconstructivas y el Aprendizaje Serial Visual. Para el resto de las Habilidades No Verbales, no está demostrado que sean específicas de la NF1, de hecho, algunas de ellas están presentes en los sujetos de la muestra NF1 **sólo cuando éstos padecen TDAH** comórbido. Es el caso de Motricidad Dominante y Fluidez No Verbal.

8. No se encuentra asociación sólida entre la presencia, el número o la localización de T2H y el desarrollo de dificultades cognitivas clínicamente significativas. De todas las variables estudiadas, sólo se encuentra una relación débil entre presentar T2H y obtener peores puntuaciones en Reconocimiento Facial. Según los resultados de nuestro estudio, **la presencia, número o localización de T2H no son un buen predictor del desarrollo de alteraciones cognitivas.**

9. Ni la presencia ni el número de T2H están asociados con la presencia de TDAH comórbido en los niños con NF1.

6. ANEXOS

ANEXO A

Tablas y figuras relacionadas con el apartado: 2.4. Sujetos y grupos.

Tabla A-1. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo NF1

	N	Mín.	Máx.	M	SD
Edad	66	3	17	9,21	3,994

Tabla A-2. Distribución por Sexo: Grupo NF1

	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	31	47,0
Varón	35	53,0
Total	66	100,0

Tabla A-3. Tabla de contingencia Sexo * Grupos del Nivel 1

		Nivel de comparación intergrupo 1			Total
		Control Sin TDAH	NF1	Control Con TDAH	
Sexo	Mujer	10	31	7	48
	Varón	19	35	17	71
Total		29	66	24	119

Figura A-1. Número de sujetos por Grupos del Nivel 1 según Sexo

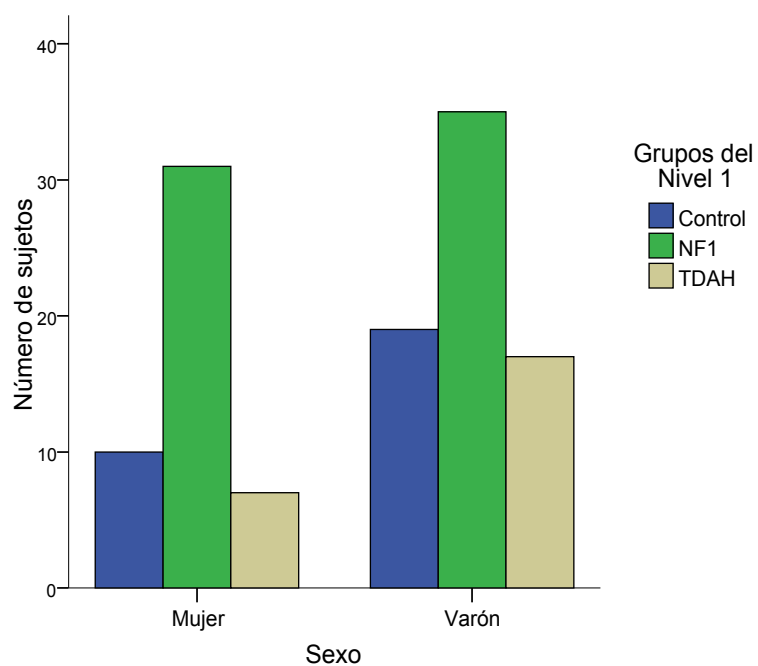


Tabla A-4. Tabla de contingencia Sexo * Grupos de Edad

		NF1			Total
		<=6 años	7-12 años	>=13 años	
Sexo	Mujer	12	13	6	31
	Varón	10	14	11	35
Total		22	27	17	66

Figura A-2. Número de sujetos por Grupos de Edad en NF1

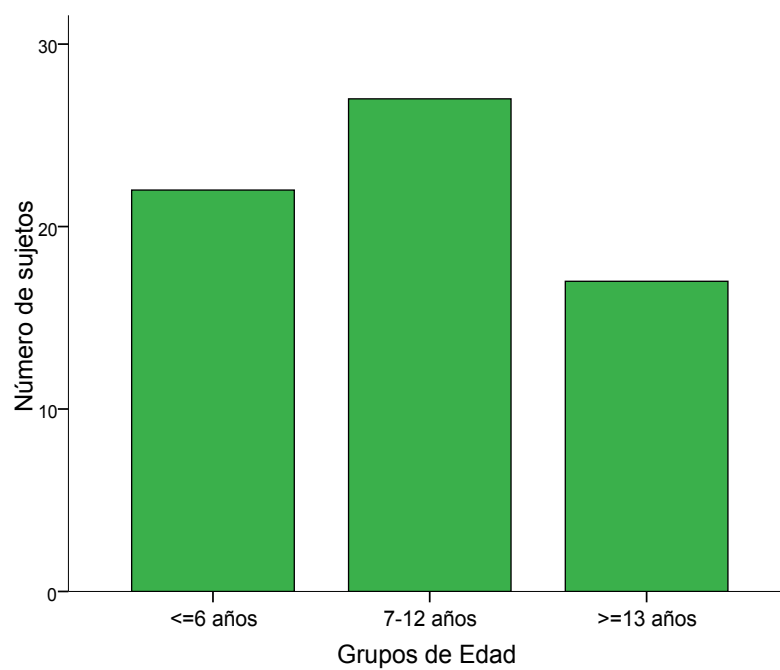


Tabla A-5. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo NF1 Sin TDAH

	N	Mín.	Máx.	M	SD
Edad	35	3	17	9,46	4,217

Tabla A-6. Distribución por Sexo: Grupo NF1 Sin TDAH

	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	20	57,1
Varón	15	42,9
Total	35	100,0

Alteraciones cognitivas en la NF1

Tabla A-7. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo NF1 Con TDAH

	N	Mín.	Máx.	M	SD
Edad	31	4	16	8,94	3,777

Tabla A-8. Distribución por Sexo: Grupo NF1 Con TDAH

	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	11	35,5
Varón	20	64,5
Total	31	100,0

Tabla A-9. Tabla de contingencia Sexo * Grupos del Nivel 2

		Nivel de comparación intergrupo 2				Total
		Control Sin TDAH	NF1 Sin TDAH	NF1 Con TDAH	Control Con TDAH	
Sexo	Mujer	10	20	11	7	48
	Varón	19	15	20	17	71
Total		29	35	31	24	119

Figura A-3. Número de sujetos por Grupos del Nivel 2 según Sexo

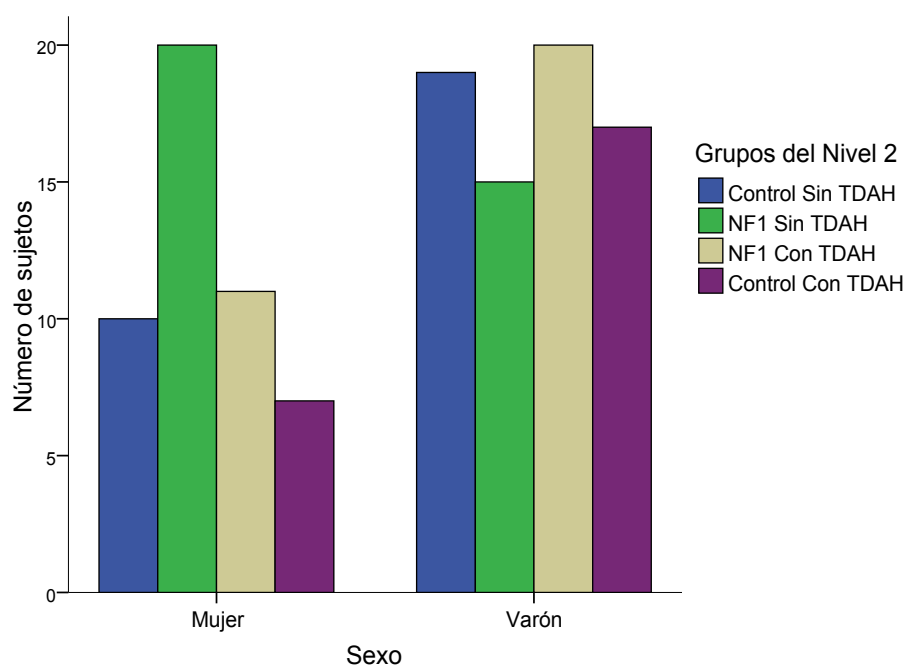


Tabla A-10. Tabla de contingencia Sexo * Grupos de Edad

		NF1 Sin TDAH			NF1 Con TDAH			Total
		<=6	7-12	>=13	<=6	7-12	>=13	
Sexo	Mujer	6	9	5	6	4	1	31
	Varón	5	6	4	5	8	7	35
Total		11	15	9	11	12	8	66

Figura A-4. Número de sujetos por Grupos de Edad y Grupos del Nivel 2 según Sexo

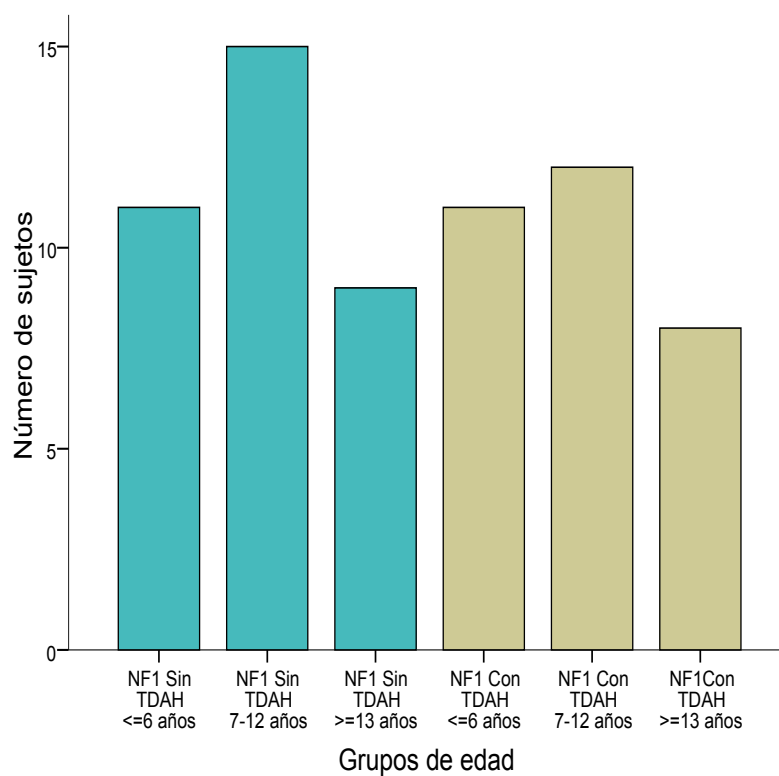


Tabla A-11. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo NF1 Inatento

	N	Mín.	Máx.	M	SD
Edad	13	5	14	9,08	3,013

Tabla A-12. Distribución por Sexo: Grupo NF1 Inatento

	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	3	23,1
Varón	10	76,9
Total	13	100,0

Tabla A-13. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo NF1 Combinado

	N	Mín.	Máx.	M	SD
Edad	18	4	16	8,83	4,328

Tabla A-14. Distribución por Sexo: Grupo NF1 Combinado

	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	8	44,4
Varón	10	55,6
Total	18	100,0

Tabla A-15. Tabla de contingencia Sexo * Grupos del Nivel 3

		Nivel de comparación intergrupo 3			Total
		NF1 Inatento	NF1 Combinado	Control Sin TDAH	
Sexo	Mujer	3	8	10	21
	Varón	10	10	19	39
Total		13	18	29	60

Figura A-5. Número de sujetos por Grupos del Nivel 3 según sexo

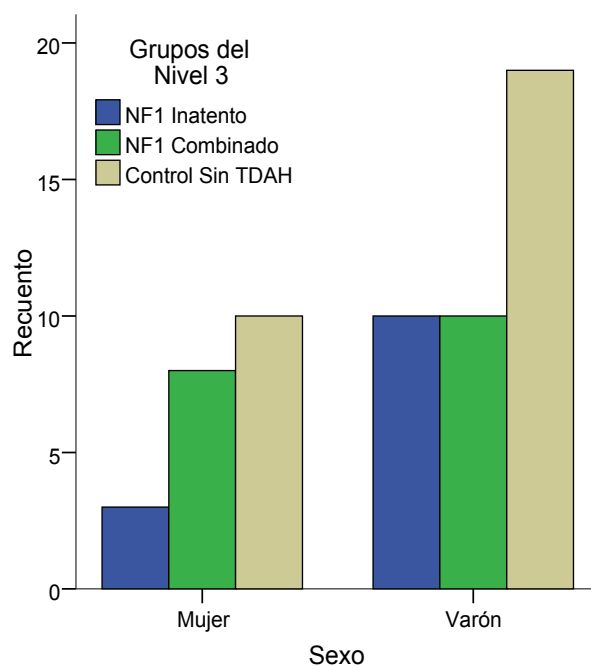


Tabla A-16. Frecuencia para Número de Criterios para la NF1

Nº criterios	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
2	14	21,2	21,2
3	14	21,2	42,4
4	26	39,4	81,8
5	12	18,2	100,0
Total	66	100,0	

Tabla A-17. Frecuencia para Número de MCCLs

Nº de MCCLs		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	6	9	13,6	17,3	17,3
	7	1	1,5	1,9	19,2
	>10	42	63,6	80,8	100,0
	Total	52	78,8	100,0	
Perdidos	Sistema	14	21,2		
Total		66	100,0		

Tabla A-18. Frecuencia de Neurofibromas (discretos)

Nº neurofibromas (discretos)		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	49	74,2	76,6	76,6
	1	4	6,1	6,3	82,8
	2	6	9,1	9,4	92,2
	4	2	3,0	3,1	95,3
	>10	3	4,5	4,7	100,0
	Total	64	97,0	100,0	
Perdidos	Sistema	2	3,0		
Total		66	100,0		

Alteraciones cognitivas en la NF1

Tabla A-19. Frecuencia de Neurofibromas Plexiformes

Nº neurofibromas (plexiformes)		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	21	31,8	77,8	77,8
	1	4	6,1	14,8	92,6
	2	1	1,5	3,7	96,3
	>10	1	1,5	3,7	100,0
	Total	27	40,9	100,0	
Perdidos	Sistema	39	59,1		
Total		66	100,0		

Tabla A-20. Frecuencia de Gliomas Ópticos según tipos

Glioma óptico		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	48	72,7	73,8
	Unilateral	6	9,1	9,2
	Bilateral	4	6,1	6,2
	Quiasma	4	6,1	6,2
	Otros	3	4,5	4,6
	Total	65	98,5	100,0
Perdidos	Sistema	1	1,5	
Total		66	100,0	

Tabla A-21. Frecuencia de Nódulos de Lisch según tipos

Nódulos de Lisch		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	39	59,1	60,0
	Unilateral	9	13,6	13,8
	Bilateral	17	25,8	26,2
	Total	65	98,5	100,0
Perdidos	Sistema	1	1,5	
Total		66	100,0	

Tabla A-22. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo Control Sin TDAH

	N	Mín.	Máx.	M	SD
Edad	29	6	14	8,64	1,782

Tabla A-23. Distribución por Sexo: Grupo Control Sin TDAH

	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	10	34,5
Varón	19	65,5
Total	29	100,0

Tabla A-24. Estadísticos descriptivos para Edad: Grupo Control Con TDAH

	N	Mín.	Máx.	M	SD
Edad	24	6	14	8,67	0,464

Tabla A-25. Distribución por Sexo: Grupo Control Con TDAH

	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	7	29,2
Varón	17	70,8
Total	24	100,0

ANEXO B.

Tablas y figuras relacionadas con el apartado: **3.1. Análisis descriptivo.**

Tabla B-1. Estadísticos descriptivos: grupo NF1

VD	n		M	SD	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_CIT	65	1	-,22	1,01	-,87	-,27	,37
Cog_CV	52	14	,38	1,23	-,47	,27	1,07
Cog_RP	52	14	-,40	1,06	-1,10	-,40	,33
Cog_MT	52	14	-,04	,99	-,47	-,14	,53
Cog_VP	63	3	-,29	,83	-,60	-,33	,27
Cog_Motricidad_Dominante	66	0	-,29	1,17	-1,02	-,27	,49
Cog_Motricidad_NoDominante	65	1	-,23	,97	-,93	-,13	,53
Cog_CoordinaciónVisomotora	63	3	,08	1,22	-,73	,13	1,00
Cog_AtenciónVisual	63	3	-,03	1,04	-1,00	,00	,66
Cog_CierreGestáltico	66	0	-,42	1,02	-1,02	-,27	,09
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	66	0	-,36	1,29	-1,28	-,47	,03
Cog_OrientacionLíneas	44	22	-,69	1,73	-1,85	-,47	,68
Cog_ReconocimientoFacial	44	22	,05	1,08	-,92	-,05	,87
Cog_PraxiasVisoconstructivas	51	15	-,98	1,36	-1,59	-1,01	-,19
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	63	3	-,40	1,04	-1,33	-,33	,33
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	63	3	,34	1,26	-,66	,33	1,00
Cog_VocabularioReceptivo	66	0	-,31	,84	-,93	-,37	,29
Cog_ComprensiónGramatical	66	0	,33	,91	-,15	,53	1,09

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n		M	SD	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_Denominación	66	0	,66	1,14	-,09	,67	1,49
Cog_FluidezVerbalFonética	51	15	,28	1,63	-1,07	,34	1,31
Cog_FluidezVerbalSemántica	64	2	1,00	1,64	-,23	,95	2,02
Cog_MemoriaFrases	65	1	-,11	,71	-,64	-,13	,40
Cog_AprendizajeSerialVerbal	56	10	-,08	1,18	-,92	-,17	,33
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	56	10	,78	,51	,66	1,00	1,00
Cog_MemoriaFacial	56	10	-,38	,95	-1,00	-,33	,00
Cog_AprendizajeSerialVisual	56	10	-,55	,93	-1,00	-,66	,00
Cog_RecuerdoVisualDemorado	56	10	-,14	,54	-,58	,00	,33
Cog_AtenciónSostenida	63	3	-,55	,89	-1,00	-,66	,00
Cog_AtenciónDividida	44	22	-,39	,88	-,91	-,36	,16
Cog_AtenciónSelectiva	63	3	-,12	,82	-,66	,00	,33
Cog_SecuenciaciónMotora	64	2	,08	,81	-,33	,00	,66
Cog_Planificación	38	28	-1,64	1,13	-3,00	-1,54	-,60
Cog_ResistenciaInterferencia	44	22	,01	1,00	-,72	-,07	,77
Cog_FluidezNoVerbal	51	15	-,43	1,25	-1,06	-,44	,21
Cog_Flexibilidad	38	28	-1,31	1,04	-2,30	-1,13	-,57
Cog_LecturaDecodificación	62	4	-,02	1,00	-,80	-,17	,50
Cog_LecturaComprensión	47	19	,13	,82	-,53	-,07	,67
Cog_EscrituraDictado	62	4	,28	1,04	-,49	,30	,92
Cog_AritméticaProblemas	52	14	-,35	1,07	-1,00	-,33	,33

Tabla B-2. Estadísticos descriptivos: grupo NF1 Sin TDAH

VD	n		M	SD	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_CIT	34	1	,06	,92	-,60	,13	,80
Cog_CV	25	10	,57	1,29	-,50	,47	1,44
Cog_RP	25	10	-,22	,88	-,87	,00	,47
Cog_MT	25	10	,21	,89	-,47	,07	,93
Cog_VP	32	3	-,03	,80	-,47	-,07	,61
Cog_Motricidad_Dominante	35	0	,04	,99	-,73	,13	,80
Cog_Motricidad_NoDominante	34	1	-,07	,93	-,67	,10	,60
Cog_CoordinaciónVisomotora	34	1	,23	,98	-,63	,17	1,09
Cog_AtenciónVisual	32	3	,19	1,10	-,66	,32	,66
Cog_CierreGestáltico	35	0	-,28	,87	-,87	-,20	,13
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	35	0	,08	1,50	-1,00	-,27	1,00
Cog_OrientacionLíneas	24	11	-,21	1,45	-1,11	,09	1,01
Cog_ReconocimientoFacial	24	11	-,12	1,00	-,99	-,09	,40
Cog_PraxiasVisoconstructivas	25	10	-,86	1,08	-1,48	-,98	-,06
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	32	3	-,13	,96	-,66	,17	,66
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	32	3	,51	1,41	-,66	,33	1,25
Cog_VocabularioReceptivo	35	0	-,27	,85	-,93	-,13	,47
Cog_ComprensiónGramatical	35	0	,48	,88	,12	,65	1,15
Cog_Denominación	35	0	,59	,92	-,07	,67	1,33
Cog_FluidezVerbalFonética	25	10	,31	1,73	-1,10	,23	1,73
Cog_FluidezVerbalSemántica	34	1	1,15	1,79	,27	,97	1,74

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n		M	SD	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_MemoriaFrases	34	1	,04	,74	-,52	,04	,62
Cog_AprendizajeSerialVerbal	28	7	-,17	1,04	-,92	-,33	,33
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	28	7	,91	,48	,66	1,00	1,33
Cog_MemoriaFacial	28	7	-,25	1,01	-,92	-,33	,00
Cog_AprendizajeSerialVisual	28	7	-,46	1,08	-1,00	-,83	,33
Cog_RecuerdoVisualDemorado	28	7	-,12	,45	-,58	,00	,33
Cog_AtenciónSostenida	32	3	-,25	,80	-,66	-,33	,33
Cog_AtenciónDividida	24	11	-,20	,93	-,73	-,18	,50
Cog_AtenciónSelectiva	32	3	,12	,86	-,33	,17	,66
Cog_SecuenciaciónMotora	33	2	,31	,84	-,33	,00	1,00
Cog_Planificación	23	12	-1,48	1,19	-2,73	-1,20	-,60
Cog_ResistenciaInterferencia	24	11	,16	1,00	-,53	-,03	1,10
Cog_FluidezNoVerbal	25	10	-,25	1,40	-,88	-,18	,38
Cog_Flexibilidad	23	12	-1,17	1,03	-2,27	-1,13	-,47
Cog_LecturaDecodificación	33	2	-,02	,89	-,70	-,13	,37
Cog_LecturaComprensión	24	11	,09	,79	-,58	,07	,60
Cog_EscrituraDictado	33	2	,44	,83	-,30	,40	,97
Cog_AritméticaProblemas	25	10	-,24	,96	-1,00	-,33	,66

Tabla B-3. Estadísticos descriptivos: grupo NF1 Con TDAH

VD	n		M	SD	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_CIT	31	0	-,52	1,02	-1,00	-,67	,06
Cog_CV	27	4	,20	1,16	-,47	,07	,87
Cog_RP	27	4	-,56	1,19	-1,13	-,60	,33
Cog_MT	27	4	-,27	1,03	-,80	-,46	,33
Cog_VP	31	0	-,56	,78	-1,07	-,47	-,07
Cog_Motricidad_Dominante	31	0	-,67	1,26	-1,73	-,66	,13
Cog_Motricidad_NoDominante	31	0	-,40	,99	-,93	-,27	,00
Cog_CoordinaciónVisomotora	29	2	-,09	1,45	-1,04	,13	,77
Cog_AtenciónVisual	31	0	-,25	,93	-1,00	-,33	,33
Cog_CierreGestáltico	31	0	-,57	1,16	-1,33	-,47	,06
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	31	0	-,87	,74	-1,40	-,80	-,20
Cog_OrientacionLíneas	20	11	-1,25	1,91	-2,87	-1,28	,05
Cog_ReconocimientoFacial	20	11	,25	1,17	-,77	,18	1,03
Cog_PraxiasVisoconstructivas	26	5	-1,09	1,60	-1,94	-1,14	-,24
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	31	0	-,68	1,07	-1,66	-,66	,00
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	31	0	,17	1,07	-,66	,00	1,00
Cog_VocabularioReceptivo	31	0	-,36	,83	-,93	-,40	,20
Cog_ComprensiónGramatical	31	0	,17	,93	-,20	,19	1,00
Cog_Denominación	31	0	,74	1,36	-,13	,53	1,60
Cog_FluidezVerbalFonética	26	5	,25	1,57	-1,13	,45	1,28
Cog_FluidezVerbalSemántica	30	1	,84	1,46	-,39	,71	2,24

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n		M	SD	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_MemoriaFrases	31	0	-,27	,65	-,67	-,33	,20
Cog_AprendizajeSerialVerbal	28	3	,01	1,31	-,92	,00	,33
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	28	3	,65	,51	,33	,66	1,00
Cog_MemoriaFacial	28	3	-,52	,89	-1,33	-,66	,00
Cog_AprendizajeSerialVisual	28	3	-,63	,76	-1,00	-,66	,00
Cog_RecuerdoVisualDemorado	28	3	-,15	,62	-,58	,00	,33
Cog_AtenciónSostenida	31	0	-,86	,89	-1,33	-,66	-,30
Cog_AtenciónDividida	20	11	-,62	,78	-,98	-,64	,03
Cog_AtenciónSelectiva	31	0	-,36	,70	-,66	-,33	,00
Cog_SecuenciaciónMotora	31	0	-,16	,71	-,66	,00	,00
Cog_Planificación	15	16	-1,87	1,04	-3,00	-1,90	-1,00
Cog_ResistenciaInterferencia	20	11	-,17	1,00	-,95	-,25	,51
Cog_FluidezNoVerbal	26	5	-,60	1,09	-1,13	-,68	,02
Cog_Flexibilidad	15	16	-1,52	1,05	-2,40	-1,13	-,60
Cog_LecturaDecodificación	29	2	-,01	1,12	-,84	-,20	,87
Cog_LecturaComprensión	23	8	,18	,87	-,47	-,20	,93
Cog_EscrituraDictado	29	2	,10	1,22	-,70	-,13	,97
Cog_AritméticaProblemas	27	4	-,45	1,16	-1,33	-,33	,33

Tabla B-4. Estadísticos descriptivos: grupo NF1 Inatento

VD	n		M	SD.	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_CIT	13	0	-,45	1,02	-1,23	-,67	,07
Cog_CV	12	1	,32	1,00	-,30	,07	,92
Cog_RP	12	1	-,67	1,32	-1,68	-,87	,10
Cog_MT	12	1	-,39	,81	-,80	-,47	,33
Cog_VP	13	0	-,40	,87	-,84	-,20	,20
Cog_Motricidad_Dominante	13	0	-,96	1,32	-1,90	-1,07	,32
Cog_Motricidad_NoDominante	13	0	-,45	1,21	-1,33	-,20	,14
Cog_CoordinaciónVisomotora	13	0	-,46	1,89	-2,01	-,53	,38
Cog_AtenciónVisual	13	0	-,18	1,04	-1,00	-,33	,83
Cog_CierreGestáltico	13	0	-,70	1,31	-1,37	-,93	,57
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	13	0	-,93	,80	-1,57	-1,13	-,17
Cog_OrientacionLíneas	10	3	-1,49	1,90	-2,51	-1,57	-,16
Cog_ReconocimientoFacial	10	3	,01	1,28	-1,01	-,11	,93
Cog_PraxiasVisoconstructivas	11	2	-1,26	2,00	-2,34	-1,35	-,11
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	13	0	-1,00	,96	-1,66	-1,33	-,33
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	13	0	,43	,75	,00	,33	1,00
Cog_VocabularioReceptivo	13	0	-,57	,92	-1,17	-,60	-,23
Cog_ComprensiónGramatical	13	0	,01	,91	-,34	,14	,70
Cog_Denominación	13	0	,78	1,12	-,07	,40	1,30
Cog_FluidezVerbalFonética	11	2	,23	1,67	-1,62	,36	1,72
Cog_FluidezVerbalSemántica	13	0	,44	1,60	-,98	,37	2,06

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n		M	SD.	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_MemoriaFrases	13	0	-,40	,60	-,97	-,33	,04
Cog_AprendizajeSerialVerbal	13	0	,04	1,60	-1,33	-,33	1,00
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	13	0	,62	,56	,50	,66	1,00
Cog_MemoriaFacial	13	0	-,49	1,09	-1,33	-,66	,50
Cog_AprendizajeSerialVisual	13	0	-,77	,86	-1,50	-,66	,00
Cog_RecuerdoVisualDemorado	13	0	-,41	,76	-,66	-,33	,17
Cog_AtenciónSostenida	13	0	-,56	1,07	-,83	-,66	,33
Cog_AtenciónDividida	10	3	-,95	,65	-1,50	-,91	-,55
Cog_AtenciónSelectiva	13	0	-,38	,63	-1,00	-,33	,00
Cog_SecuenciaciónMotora	13	0	-,31	,60	-,66	-,33	,00
Cog_Planificación	7	6	-2,10	1,02	-3,00	-2,40	-1,33
Cog_ResistenciaInterferencia	10	3	-,68	,75	-1,41	-,55	-,19
Cog_FluidezNoVerbal	11	2	-,43	,92	-1,12	-,50	,34
Cog_Flexibilidad	7	6	-1,58	,96	-2,40	-1,60	-,47
Cog_LecturaDecodificación	13	0	-,03	1,31	-1,10	-,13	,97
Cog_LecturaComprensión	10	3	,11	,65	-,37	-,14	,75
Cog_EscrituraDictado	13	0	,01	1,10	-,87	-,13	,84
Cog_AritméticaProblemas	12	1	-,67	1,32	-1,92	-,70	,50

Tabla B-5. Estadísticos descriptivos: grupo NF1 Combinado

VD	n		M	SD	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_CIT	18	0	-,57	1,05	-,91	-,64	,02
Cog_CV	15	3	,11	1,31	-,73	,20	,67
Cog_RP	15	3	-,47	1,12	-,87	-,60	,33
Cog_MT	15	3	-,17	1,20	-,60	-,20	,53
Cog_VP	18	0	-,67	,72	-1,15	-,57	-,17
Cog_Motricidad_Dominante	18	0	-,47	1,21	-,93	-,33	,13
Cog_Motricidad_NoDominante	18	0	-,36	,83	-,98	-,27	,03
Cog_CoordinaciónVisomotora	16	2	,21	,92	-,27	,27	,98
Cog_AtenciónVisual	18	0	-,30	,88	-1,00	-,38	,33
Cog_CierreGestáltico	18	0	-,47	1,07	-1,15	-,37	,02
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	18	0	-,83	,71	-1,43	-,73	-,18
Cog_OrientacionLíneas	10	8	-1,01	1,99	-3,07	-,79	,48
Cog_ReconocimientoFacial	10	8	,49	1,07	-,39	,36	1,45
Cog_PraxiasVisoconstructivas	15	3	-,96	1,28	-1,83	-1,01	-,46
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	18	0	-,45	1,11	-1,41	-,33	,08
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	18	0	-,02	1,24	-1,00	-,50	,75
Cog_VocabularioReceptivo	18	0	-,21	,75	-,82	,07	,33
Cog_ComprensiónGramatical	18	0	,28	,96	-,26	,48	1,10
Cog_Denominación	18	0	,71	1,54	-,27	,63	2,17
Cog_FluidezVerbalFonética	15	3	,27	1,55	-1,07	,53	1,26
Cog_FluidezVerbalSemántica	17	1	1,14	1,31	-,28	1,05	2,42

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n		M	SD	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_MemoriaFrases	18	0	-,18	,67	-,62	-,23	,32
Cog_AprendizajeSerialVerbal	15	3	-,02	1,06	-,66	,00	,33
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	15	3	,67	,49	,33	1,00	1,00
Cog_MemoriaFacial	15	3	-,54	,70	-1,33	-,66	,00
Cog_AprendizajeSerialVisual	15	3	-,51	,66	-1,00	-,66	-,33
Cog_RecuerdoVisualDemorado	15	3	,07	,38	-,33	,33	,33
Cog_AtenciónSostenida	18	0	-1,07	,69	-1,33	-1,15	-,58
Cog_AtenciónDividida	10	8	-,29	,79	-,69	-,18	,20
Cog_AtenciónSelectiva	18	0	-,35	,76	-,82	-,32	,31
Cog_SecuenciaciónMotora	18	0	-,06	,77	-,41	,00	,33
Cog_Planificación	8	10	-1,67	1,08	-2,87	-1,55	-,70
Cog_ResistenciaInterferencia	10	8	,33	,98	-,77	,40	1,14
Cog_FluidezNoVerbal	15	3	-,73	1,21	-1,15	-,81	-,19
Cog_Flexibilidad	8	10	-1,46	1,19	-2,85	-,97	-,68
Cog_LecturaDecodificación	16	2	,00	,99	-,58	-,20	,28
Cog_LecturaComprensión	13	5	,23	1,03	-,60	-,20	1,13
Cog_EscrituraDictado	16	2	,17	1,35	-,60	-,14	1,37
Cog_AritméticaProblemas	15	3	-,27	1,03	-1,00	,00	,33

Tabla B-6. Estadísticos descriptivos: grupo Control Sin TDAH

VD	n		M	SD	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_CIT	29	0	,55	,55	,20	,67	1,03
Cog_CV	0	29					
Cog_RP	0	29					
Cog_MT	0	29					
Cog_VP	0	29					
Cog_Motricidad_Dominante	27	2	,34	,48	,00	,41	,68
Cog_Motricidad_NoDominante	27	2	,13	,50	-,31	,15	,56
Cog_CoordinaciónVisomotora	29	0	,41	,47	,11	,50	,74
Cog_AtenciónVisual	29	0	,35	,67	,00	,33	,66
Cog_CierreGestáltico	29	0	,26	,71	-,33	,26	,66
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	29	0	-,31	1,27	-1,00	-,73	,23
Cog_OrientacionLíneas	26	3	,63	,92	,00	,53	1,17
Cog_ReconocimientoFacial	25	4	,32	,75	-,12	,15	1,00
Cog_PraxiasVisoconstructivas	29	0	,26	,84	-,26	,07	1,12
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	29	0	,66	,77	,00	,66	1,00
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	29	0	,16	,70	-,13	,00	,37
Cog_VocabularioReceptivo	29	0	1,37	,81	,77	1,33	2,00
Cog_ComprensiónGramatical	29	0	,22	,75	-,46	,21	,72
Cog_Denominación	29	0	1,21	,78	,55	1,33	1,93
Cog_FluidezVerbalFonética	27	2	,26	1,48	-,53	-,39	1,05
Cog_FluidezVerbalSemántica	28	1	1,04	1,17	,37	,74	1,47

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n		M	SD	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_MemoriaFrases	29	0	,13	,86	-,47	,26	,90
Cog_AprendizajeSerialVerbal	28	1	,42	,92	-,50	,60	,86
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	28	1	,55	1,00	-,11	,66	1,05
Cog_MemoriaFacial	0	29					
Cog_AprendizajeSerialVisual	28	1	,28	1,01	-,33	,17	,79
Cog_RecuerdoVisualDemorado	29	0	,12	,48	,00	,33	,33
Cog_AtenciónSostenida	29	0	,42	,83	-,20	,33	1,00
Cog_AtenciónDividida	26	3	-,24	,53	-,81	-,27	,32
Cog_AtenciónSelectiva	27	2	-,06	,60	-,53	,00	,40
Cog_SecuenciaciónMotora	29	0	,41	,92	-,33	,33	1,15
Cog_Planificación	27	2	,51	,67	,00	,33	1,00
Cog_ResistenciaInterferencia	25	4	-,15	,64	-,51	-,12	,18
Cog_FluidezNoVerbal	24	5	,34	,87	-,11	,16	1,06
Cog_Flexibilidad	0	29					
Cog_LecturaDecodificación	29	0	,81	,57	,33	1,00	1,20
Cog_LecturaComprensión	26	3	,81	,45	,58	,83	1,15
Cog_EscrituraDictado	28	1	,50	,50	,15	,53	,90
Cog_AritméticaProblemas	29	0	,36	,78	-,26	,00	1,00

Tabla B-7. Estadísticos descriptivos: grupo Control Con TDAH

VD	n		M	SD	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_CIT	22	2	-,15	,87	-,86	-,06	,56
Cog_CV	19	5	,52	,88	-,20	,46	1,53
Cog_RP	19	5	,05	,86	-1,00	,33	,80
Cog_MT	19	5	-,81	,75	-1,20	-,60	-,20
Cog_VP	19	5	-,51	,93	-1,40	-,60	,27
Cog_Motricidad_Dominante	22	2	-,46	1,13	-1,24	-,23	,42
Cog_Motricidad_NoDominante	22	2	-,35	1,10	-1,10	-,18	,42
Cog_CoordinaciónVisomotora	19	5	-,53	,89	-1,17	-,52	,15
Cog_AtenciónVisual	20	4	-,17	,85	-1,00	,00	,33
Cog_CierreGestáltico	20	4	,44	,60	-,12	,40	,88
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	20	4	-,67	,98	-1,38	-,76	,10
Cog_OrientacionLíneas	18	6	-,02	,77	-,46	,11	,51
Cog_ReconocimientoFacial	16	8	,36	1,25	-,71	,17	1,25
Cog_PraxiasVisoconstructivas	20	4	-,40	1,13	-1,13	-,36	,11
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	20	4	-,01	,98	-,66	,33	,66
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	20	4	,17	,97	-,53	,17	,66
Cog_VocabularioReceptivo	20	4	-,02	1,08	-,86	-,37	1,00
Cog_ComprensiónGramatical	20	4	,38	,57	-,07	,27	,66
Cog_Denominación	20	4	,94	,84	,20	,96	1,60
Cog_FluidezVerbalFonética	22	2	,16	1,01	-,75	,11	1,10
Cog_FluidezVerbalSemántica	21	3	1,02	1,07	,56	1,08	1,76

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n		M	SD	Percentiles		
	Válidos	Perdidos			25	50	75
Cog_MemoriaFrases	19	5	-,17	,73	-,66	-,40	,46
Cog_AprendizajeSerialVerbal	20	4	,27	1,23	-,61	,23	1,06
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	20	4	-,01	1,40	-1,00	,06	1,06
Cog_MemoriaFacial	3	21	-,54	1,02	-1,66	-,30	,33
Cog_AprendizajeSerialVisual	20	4	-,26	,82	-,92	-,17	,33
Cog_RecuerdoVisualDemorado	20	4	,15	,35	,00	,15	,33
Cog_AtenciónSostenida	20	4	-,96	,80	-1,63	-1,00	-,33
Cog_AtenciónDividida	18	6	-,97	,67	-1,36	-,95	-,44
Cog_AtenciónSelectiva	20	4	-,22	1,17	-1,33	-,33	,33
Cog_SecuenciaciónMotora	19	5	-,23	,64	-,66	-,33	,33
Cog_Planificación	22	2	-1,12	1,30	-2,63	-,66	,00
Cog_ResistenciaInterferencia	18	6	-,54	,44	-,91	-,60	-,26
Cog_FluidezNoVerbal	21	3	-,80	,81	-1,26	-,66	-,34
Cog_Flexibilidad	8	16	-1,53	1,11	-2,72	-1,50	-,38
Cog_LecturaDecodificación	20	4	,13	1,01	-,38	,23	1,01
Cog_LecturaComprensión	19	5	,21	,73	-,33	,26	,80
Cog_EscrituraDictado	20	4	,09	1,01	-,58	,20	,72
Cog_AritméticaProblemas	20	4	-,40	,70	-,98	-,53	,00

Tabla B-8. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo NF1 a la distribución normal ⁽¹⁾

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	65	-,22	1,01	,56	,91
Cog_CV	52	,38	1,23	,50	,96
Cog_RP	52	-,40	1,06	,65	,79
Cog_MT	52	-,04	,99	,72	,68
Cog_VP	63	-,29	,83	,91	,38
Cog_Motricidad_Dominante	66	-,29	1,17	,61	,85
Cog_Motricidad_NoDominante	65	-,23	,97	1,20	,11
Cog_CoordinaciónVisomotora	63	,08	1,22	,67	,76
Cog_AtenciónVisual	63	-,03	1,04	,76	,61
Cog_CierreGestáltico	66	-,42	1,02	,63	,82
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	66	-,36	1,29	1,19	,12
Cog_OrientacionLíneas	44	-,69	1,73	,48	,98
Cog_ReconocimientoFacial	44	,05	1,08	,64	,81
Cog_PraxiasVisoconstructivas	51	-,98	1,36	,77	,59
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	63	-,40	1,04	1,03	,24
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	63	,34	1,26	,83	,49
Cog_VocabularioReceptivo	66	-,31	,84	,58	,89
Cog_ComprensiónGramatical	66	,33	,91	,77	,59
Cog_Denominación	66	,66	1,14	,42	,99
Cog_FluidezVerbalFonética	51	,28	1,63	,51	,96
Cog_FluidezVerbalSemántica	64	1,00	1,64	,76	,61

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_MemoriaFrases	65	-,11	,71	,41	1,00
Cog_AprendizajeSerialVerbal	56	-,08	1,18	1,25	,09
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	56	,78	,51	1,65	,01
Cog_MemoriaFacial	56	-,38	,95	1,17	,13
Cog_AprendizajeSerialVisual	56	-,55	,93	1,14	,15
Cog_RecuerdoVisualDemorado	56	-,14	,54	1,49	,02
Cog_AtenciónSostenida	63	-,55	,89	,93	,35
Cog_AtenciónDividida	44	-,39	,88	,48	,97
Cog_AtenciónSelectiva	63	-,12	,82	,94	,34
Cog_SecuenciaciónMotora	64	,08	,81	1,45	,03
Cog_Planificación	38	-1,64	1,13	1,05	,22
Cog_ResistenciaInterferencia	44	,01	1,00	,56	,92
Cog_FluidezNoVerbal	51	-,43	1,25	,66	,78
Cog_Flexibilidad	38	-1,31	1,04	1,06	,21
Cog_LecturaDecodificación	62	-,02	1,00	,86	,44
Cog_LecturaComprensión	47	,13	,82	1,00	,27
Cog_EscrituraDictado	62	,28	1,04	,53	,94
Cog_AritméticaProblemas	52	-,35	1,07	,83	,50

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Figura B-1. Histograma grupo NF1: Recuerdo Verbal Demorado

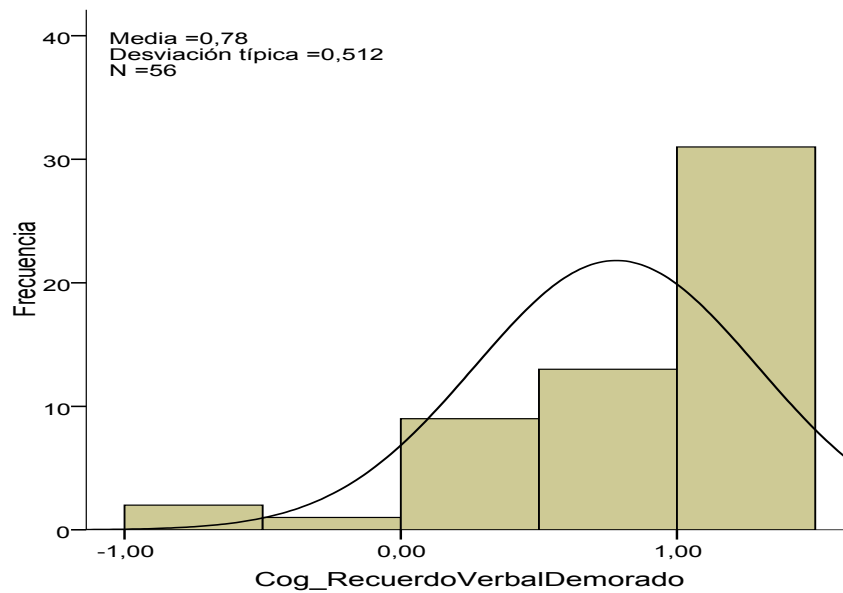


Figura B-2. Histograma grupo NF1: Recuerdo Visual Demorado

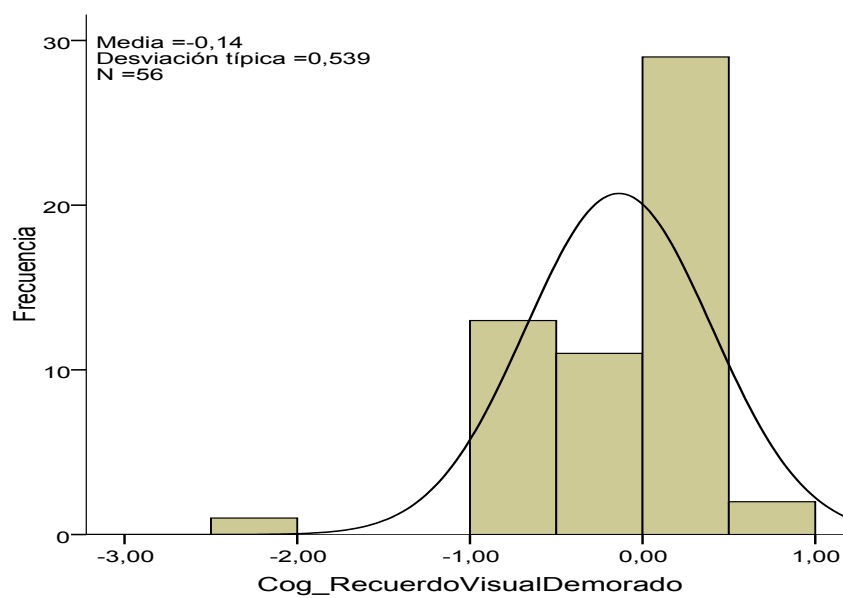


Figura B-3. Histograma grupo NF1: Secuenciación Motora

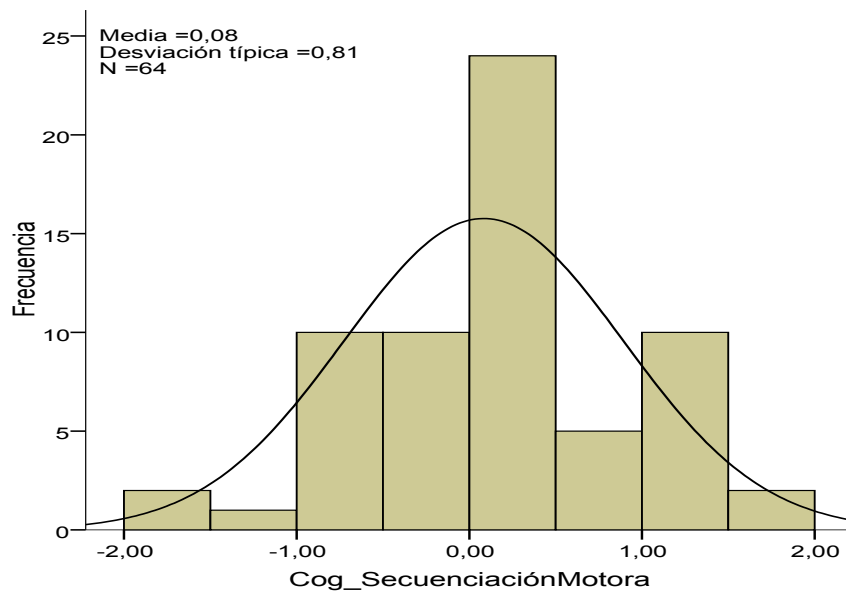


Figura B-4. Histograma grupo NF1: CIT

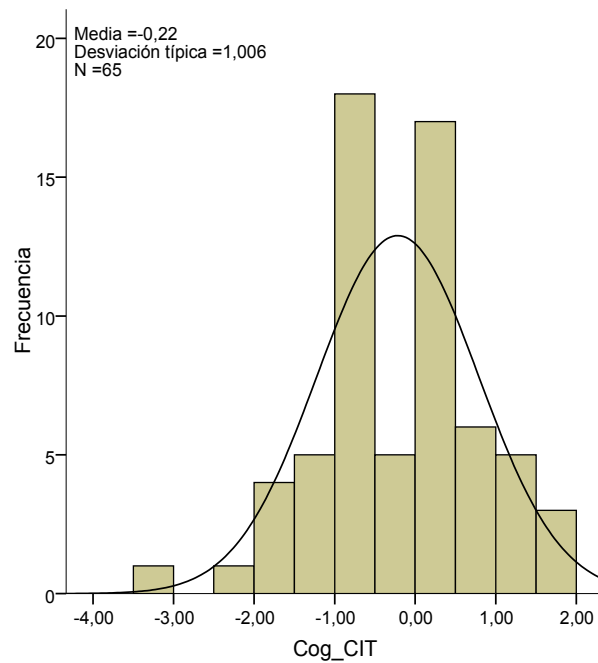


Figura B-5. Diagrama de caja y bigotes (box-plot) grupo NF1: CIT

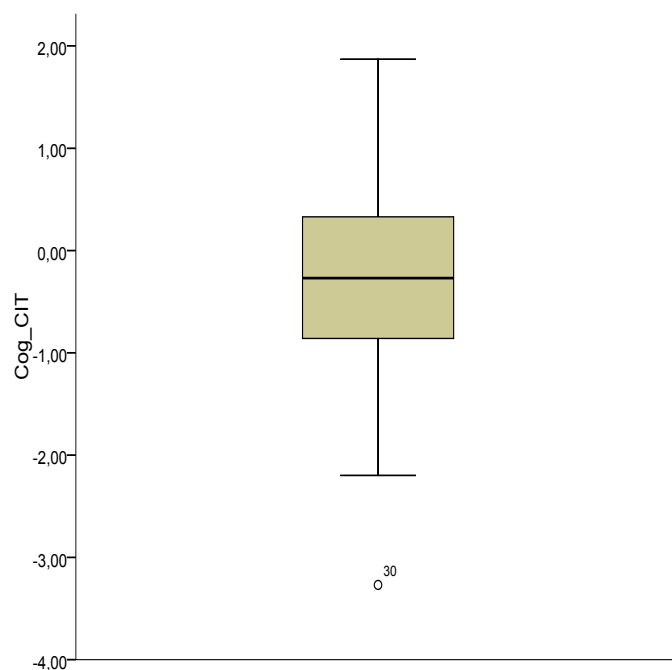


Tabla B-9. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo NF1 Sin TDAH a la distribución normal ⁽¹⁾

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	34	,06	,92	,54	,94
Cog_CV	25	,57	,06	,43	,99
Cog_RP	25	-,22	,88	,62	,84
Cog_MT	25	,21	,89	,56	,92
Cog_VP	32	-,03	,80	,45	,99
Cog_Motricidad_Dominante	35	,04	,99	,82	,52
Cog_Motricidad_NoDominante	34	-,07	,93	,68	,74

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CoordinaciónVisomotora	34	,23	,98	,58	,88
Cog_AtenciónVisual	32	,19	1,10	,82	,51
Cog_CierreGestáltico	35	-,28	,87	,65	,79
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	35	,08	1,50	,87	,44
Cog_OrientacionLíneas	24	-,21	1,45	,57	,91
Cog_ReconocimientoFacial	24	-,12	1,00	,54	,94
Cog_PraxiasVisoconstructivas	25	-,86	1,08	,65	,79
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	32	-,13	,96	1,03	,23
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	32	,51	1,41	,64	,80
Cog_VocabularioReceptivo	35	-,27	,85	,48	,98
Cog_ComprensiónGramatical	35	,48	,88	,74	,64
Cog_Denominación	35	,59	,92	,52	,95
Cog_FluidezVerbalFonética	25	,31	1,73	,56	,91
Cog_FluidezVerbalSemántica	34	1,15	1,79	,97	,30
Cog_MemoriaFrases	34	,04	,74	,43	,99
Cog_AprendizajeSerialVerbal	28	-,17	1,04	,73	,66
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	28	,91	,48	1,13	,16
Cog_MemoriaFacial	28	-,25	1,01	1,00	,27
Cog_AprendizajeSerialVisual	28	-,46	1,08	1,01	,26
Cog_RecuerdoVisualDemorado	28	-,12	,45	1,23	,10
Cog_AtenciónSostenida	32	-,25	,80	,67	,77
Cog_AtenciónDividida	24	-,20	,93	,60	,86
Cog_AtenciónSelectiva	32	,12	,86	,70	,71
Cog_SecuenciaciónMotora	33	,31	,84	,92	,37

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_Planificación	23	-1,48	1,19	,99	,28
Cog_ResistenciaInterferencia	24	,16	1,00	,75	,63
Cog_FluidezNoVerbal	25	-,25	1,40	,66	,78
Cog_Flexibilidad	23	-1,17	1,03	,88	,42
Cog_LecturaDecodificación	33	-,02	,89	,65	,79
Cog_LecturaComprensión	24	,09	,79	,66	,77
Cog_EscrituraDictado	33	,44	,83	,62	,84
Cog_AritméticaProblemas	25	-,24	,96	1,13	,16

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Tabla B-10. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo NF1 Con TDAH a la distribución normal ⁽¹⁾

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	31	-,52	1,02	,74	,64
Cog_CV	27	,20	1,16	,49	,97
Cog_RP	27	-,56	1,19	,49	,97
Cog_MT	27	-,27	1,03	,65	,79
Cog_VP	31	-,56	,78	,86	,45
Cog_Motricidad_Dominante	31	-,67	1,26	,53	,94
Cog_Motricidad_NoDominante	31	-,40	,99	1,14	,15
Cog_CoordinaciónVisomotora	29	-,09	1,45	,56	,91
Cog_AtenciónVisual	31	-,25	,93	,68	,74

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CierreGestáltico	31	-,57	1,16	,51	,96
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	31	-,87	,74	,69	,73
Cog_OrientacionLíneas	20	-1,25	1,91	,39	1,00
Cog_ReconocimientoFacial	20	,25	1,17	,50	,96
Cog_PraxiasVisoconstructivas	26	-1,09	1,60	,48	,98
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	31	-,68	1,07	,83	,50
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	31	,17	1,07	,62	,83
Cog_VocabularioReceptivo	31	-,36	,83	,49	,97
Cog_ComprensiónGramatical	31	,17	,93	,67	,76
Cog_Denominación	31	,74	1,36	,47	,98
Cog_FluidezVerbalFonética	26	,25	1,57	,46	,98
Cog_FluidezVerbalSemántica	30	,84	1,46	,83	,49
Cog_MemoriaFrases	31	-,27	,65	,42	,99
Cog_AprendizajeSerialVerbal	28	,01	1,31	1,00	,28
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	28	,65	,51	1,19	,12
Cog_MemoriaFacial	28	-,52	,89	,69	,72
Cog_AprendizajeSerialVisual	28	-,63	,76	,61	,84
Cog_RecuerdoVisualDemorado	28	-,15	,62	,92	,36
Cog_AtenciónSostenida	31	-,86	,89	,76	,61
Cog_AtenciónDividida	20	-,62	,78	,50	,96
Cog_AtenciónSelectiva	31	-,36	,70	,75	,62
Cog_SecuenciaciónMotora	31	-,16	,71	1,13	,16
Cog_Planificación	15	-1,87	1,04	,75	,63
Cog_ResistenciaInterferencia	20	-,17	1,00	,36	1,00

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_FluidezNoVerbal	26	-,60	1,09	,59	,88
Cog_Flexibilidad	15	-1,52	1,05	,68	,74
Cog_LecturaDecodificación	29	-,01	1,12	,69	,73
Cog_LecturaComprensión	23	,18	,87	,91	,38
Cog_EscrituraDictado	29	,10	1,22	,58	,90
Cog_AritméticaProblemas	27	-,45	1,16	,49	,97

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Tabla B-11. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo NF1 Inatento a la distribución normal ⁽¹⁾

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	13	-,45	1,02	,55	,92
Cog_CV	12	,32	1,00	,75	,63
Cog_RP	12	-,67	1,32	,44	,99
Cog_MT	12	-,39	,81	,70	,72
Cog_VP	13	-,40	,87	,85	,46
Cog_Motricidad_Dominante	13	-,96	1,32	,46	,98
Cog_Motricidad_NoDominante	13	-,45	1,21	,56	,91
Cog_CoordinaciónVisomotora	13	-,46	1,89	,51	,96
Cog_AtenciónVisual	13	-,18	1,04	,57	,90
Cog_CierreGestáltico	13	-,70	1,31	,67	,77
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	13	-,93	,80	,64	,80

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_OrientacionLíneas	10	-1,49	1,90	,46	,98
Cog_ReconocimientoFacial	10	,01	1,28	,47	,98
Cog_PraxiasVisoconstructivas	11	-1,26	2,00	,47	,98
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	13	-1,00	,96	,90	,39
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	13	,43	,75	,65	,79
Cog_VocabularioReceptivo	13	-,57	,92	,61	,85
Cog_ComprensiónGramatical	13	,01	,91	,75	,62
Cog_Denominación	13	,78	1,12	,70	,72
Cog_FluidezVerbalFonética	11	,23	1,67	,46	,98
Cog_FluidezVerbalSemántica	13	,44	1,60	,69	,72
Cog_MemoriaFrases	13	-,40	,60	,62	,84
Cog_AprendizajeSerialVerbal	13	,04	1,60	,71	,70
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	13	,62	,56	1,07	,21
Cog_MemoriaFacial	13	-,49	1,09	,52	,95
Cog_AprendizajeSerialVisual	13	-,77	,86	,71	,69
Cog_RecuerdoVisualDemorado	13	-,41	,76	,78	,58
Cog_AtenciónSostenida	13	-,56	1,07	,84	,48
Cog_AtenciónDividida	10	-,95	,65	,53	,94
Cog_AtenciónSelectiva	13	-,38	,63	,81	,52
Cog_SecuenciaciónMotora	13	-,31	,60	,64	,81
Cog_Planificación	7	-2,10	1,02	,63	,82
Cog_ResistenciaInterferencia	10	-,68	,75	,48	,98
Cog_FluidezNoVerbal	11	-,43	,92	,33	1,00
Cog_Flexibilidad	7	-1,58	,96	,43	,99

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_LecturaDecodificación	13	-,03	1,31	,52	,95
Cog_LecturaComprensión	10	,11	,65	,67	,76
Cog_EscrituraDictado	13	,01	1,10	,74	,64
Cog_AritméticaProblemas	12	-,67	1,32	,37	1,00

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Tabla B-12. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo NF1 Combinado a la distribución normal ⁽¹⁾

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	18	-,57	1,05	,74	,64
Cog_CV	15	,11	1,31	,52	,95
Cog_RP	15	-,47	1,12	,62	,84
Cog_MT	15	-,17	1,20	,61	,85
Cog_VP	18	-,67	,72	,63	,82
Cog_Motricidad_Dominante	18	-,47	1,21	,81	,52
Cog_Motricidad_NoDominante	18	-,36	,83	1,00	,27
Cog_CoordinaciónVisomotora	16	,21	,92	,50	,96
Cog_AtenciónVisual	18	-,30	,88	,52	,95
Cog_CierreGestáltico	18	-,47	1,07	,71	,69
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	18	-,83	,71	,53	,94
Cog_OrientacionLíneas	10	-1,01	1,99	,47	,98
Cog_ReconocimientoFacial	10	,49	1,07	,47	,98

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_PraxiasVisoconstructivas	15	-,96	1,28	,57	,90
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	18	-,45	1,11	,89	,41
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	18	-,02	1,24	,89	,40
Cog_VocabularioReceptivo	18	-,21	,75	,94	,34
Cog_ComprensiónGramatical	18	,28	,96	,58	,89
Cog_Denominación	18	,71	1,54	,47	,98
Cog_FluidezVerbalFonética	15	,27	1,55	,50	,97
Cog_FluidezVerbalSemántica	17	1,14	1,31	,70	,70
Cog_MemoriaFrases	18	-,18	,67	,61	,85
Cog_AprendizajeSerialVerbal	15	-,02	1,06	,66	,78
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	15	,67	,49	1,11	,17
Cog_MemoriaFacial	15	-,54	,70	,55	,93
Cog_AprendizajeSerialVisual	15	-,51	,66	,75	,63
Cog_RecuerdoVisualDemorado	15	,07	,38	1,13	,16
Cog_AtenciónSostenida	18	-1,07	,69	,79	,56
Cog_AtenciónDividida	10	-,29	,79	,49	,97
Cog_AtenciónSelectiva	18	-,35	,76	,56	,91
Cog_SecuenciaciónMotora	18	-,06	,77	1,06	,21
Cog_Planificación	8	-1,67	1,08	,48	,98
Cog_ResistenciaInterferencia	10	,33	,98	,52	,95
Cog_FluidezNoVerbal	15	-,73	1,21	,64	,81
Cog_Flexibilidad	8	-1,46	1,19	,78	,58
Cog_LecturaDecodificación	16	,00	,99	,79	,56
Cog_LecturaComprensión	13	,23	1,03	,72	,68

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_EscrituraDictado	16	,17	1,35	,53	,94
Cog_AritméticaProblemas	15	-,27	1,03	,57	,90

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Tabla B-13. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo Control Sin TDAH a la distribución normal ⁽¹⁾

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	29	,55	,55	,61	,85
Cog_Motricidad_Dominante	27	,34	,48	,58	,88
Cog_Motricidad_NoDominante	27	,13	,50	,54	,94
Cog_CoordinaciónVisomotora	29	,41	,47	,67	,76
Cog_AtenciónVisual	29	,35	,67	,79	,57
Cog_CierreGestáltico	29	,26	,71	,61	,85
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	29	-,31	1,27	,94	,34
Cog_OrientacionLíneas	26	,63	,92	,47	,98
Cog_ReconocimientoFacial	25	,32	,75	,74	,65
Cog_PraxiasVisoconstructivas	29	,26	,84	,89	,41
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	29	,66	,77	,68	,75
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	29	,16	,70	,95	,33
Cog_VocabularioReceptivo	29	1,37	,81	,55	,92
Cog_ComprensiónGramatical	29	,22	,75	,63	,82
Cog_Denominación	29	1,21	,78	,74	,64

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_FluidezVerbalFonética	27	,26	1,48	,98	,30
Cog_FluidezVerbalSemántica	28	1,04	1,17	1,01	,26
Cog_MemoriaFrases	29	,13	,86	,82	,52
Cog_AprendizajeSerialVerbal	28	,42	,92	,67	,76
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	28	,55	1,00	,86	,44
Cog_AprendizajeSerialVisual	28	,28	1,01	,69	,73
Cog_RecuerdoVisualDemorado	29	,12	,48	1,64	,01
Cog_AtenciónSostenida	29	,42	,83	,95	,33
Cog_AtenciónDividida	26	-,24	,53	,66	,78
Cog_AtenciónSelectiva	27	-,06	,60	,89	,41
Cog_SecuenciaciónMotora	29	,41	,92	,58	,89
Cog_Planificación	27	,51	,67	,71	,70
Cog_ResistenciaInterferencia	25	-,15	,64	,51	,96
Cog_FluidezNoVerbal	24	,34	,87	,61	,85
Cog_LecturaDecodificación	29	,81	,57	,97	,30
Cog_LecturaComprensión	26	,81	,45	,78	,57
Cog_EscrituraDictado	28	,50	,50	,57	,90
Cog_AritméticaProblemas	29	,36	,78	1,04	,23

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Figura B-6. Histograma grupo Control Sin TDAH: Recuerdo Visual Demorado

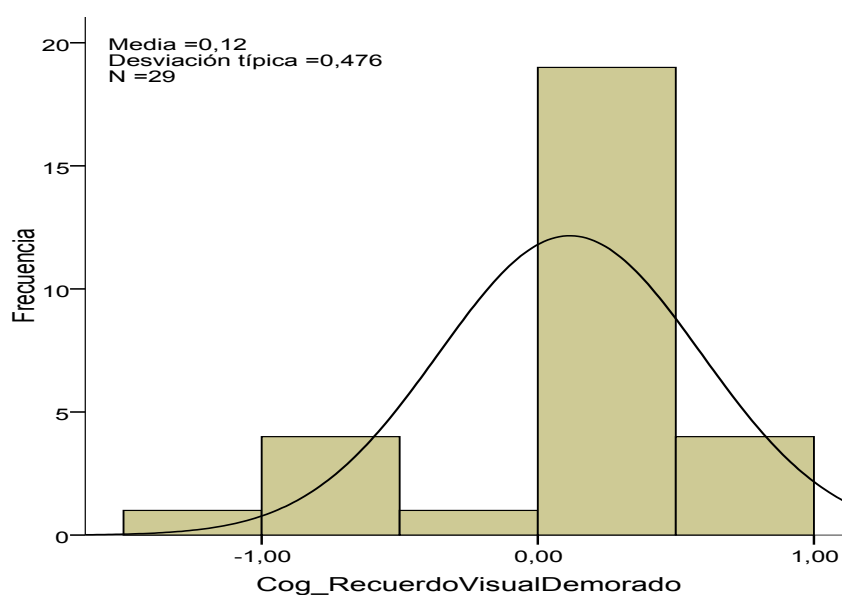


Tabla B-14. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste de las variables cognitivas del grupo Control Con TDAH a la distribución normal ⁽¹⁾

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	22	-,15	,87	,85	,47
Cog_CV	19	,52	,88	,78	,57
Cog_RP	19	,05	,86	,69	,73
Cog_MT	19	-,81	,75	,60	,86
Cog_VP	19	-,51	,93	,61	,86
Cog_Motricidad_Dominante	22	-,46	1,13	,62	,84
Cog_Motricidad_NoDominante	22	-,35	1,10	,57	,90

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CoordinaciónVisomotora	19	-,53	,89	,58	,89
Cog_AtenciónVisual	20	-,17	,85	,61	,85
Cog_CierreGestáltico	20	,44	,60	,71	,69
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	20	-,67	,98	,34	1,00
Cog_OrientacionLíneas	18	-,02	,77	,62	,84
Cog_ReconocimientoFacial	16	,36	1,25	,44	,99
Cog_PraxiasVisoconstructivas	20	-,40	1,13	,64	,80
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	20	-,01	,98	,83	,50
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	20	,17	,97	,70	,71
Cog_VocabularioReceptivo	20	-,02	1,08	,82	,52
Cog_ComprensiónGramatical	20	,38	,57	,71	,70
Cog_Denominación	20	,94	,84	,62	,84
Cog_FluidezVerbalFonética	22	,16	1,01	,67	,76
Cog_FluidezVerbalSemántica	21	1,02	1,07	,74	,65
Cog_MemoriaFrases	19	-,17	,73	,65	,79
Cog_AprendizajeSerialVerbal	20	,27	1,23	,37	1,00
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	20	-,01	1,40	,62	,83
Cog_MemoriaFacial	3	-,54	1,02	,45	,99
Cog_AprendizajeSerialVisual	20	-,26	,82	,56	,91
Cog_RecuerdoVisualDemorado	20	,15	,35	,83	,50
Cog_AtenciónSostenida	20	-,96	,80	,61	,86
Cog_AtenciónDividida	18	-,97	,67	,77	,60
Cog_AtenciónSelectiva	20	-,22	1,17	,66	,78
Cog_SecuenciaciónMotora	19	-,23	,64	,62	,83

Anexos

VD	n	M	SD	Z Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_Planificación	22	-1,12	1,30	,86	,44
Cog_ResistenciaInterferencia	18	-,54	,44	,43	,99
Cog_FluidezNoVerbal	21	-,80	,81	,78	,58
Cog_Flexibilidad	8	-1,53	1,11	,44	,99
Cog_LecturaDecodificación	20	,13	1,01	,56	,92
Cog_LecturaComprensión	19	,21	,73	,33	1,00
Cog_EscrituraDictado	20	,09	1,01	,48	,97
Cog_AritméticaProblemas	20	-,40	,70	,60	,87

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

ANEXO C.

Tablas y figuras relacionadas con el apartado: **3.2. Comparaciones del grupo NF1.**

Tabla C-1. Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas en los grupos NF1 y los grupos Control

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_CIT	Control Sin TDAH	29	,55	,55	-,53	1,53
	NF1	65	-,22	1,01	-3,27	1,87
	Control Con TDAH	22	-,15	,87	-1,60	1,40
Cog_CV	Control Sin TDAH	0
	NF1	52	,38	1,23	-2,33	3,13
	Control Con TDAH	19	,52	,88	-,60	2,13
Cog_RP	Control Sin TDAH	0
	NF1	52	-,40	1,06	-2,87	1,60
	Control Con TDAH	19	,05	,86	-1,26	1,33
Cog_MT	Control Sin TDAH	0
	NF1	52	-,04	,99	-3,33	2,20
	Control Con TDAH	19	-,81	,75	-2,33	,33
Cog_VP	Control Sin TDAH	0
	NF1	63	-,29	,83	-2,53	1,40
	Control Con TDAH	19	-,51	,93	-1,80	1,06
Cog_Motricidad_Dominante	Control Sin TDAH	27	,34	,48	-,56	1,10
	NF1	66	-,29	1,17	-3,20	3,67
	Control Con TDAH	22	-,46	1,13	-2,80	1,33

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_Motricidad_NoDominante	Control Sin TDAH	27	,13	,50	-,70	,95
	NF1	65	-,23	,97	-2,67	2,00
	Control Con TDAH	22	-,35	1,10	-2,97	1,73
Cog_CoordinaciónVisomotora	Control Sin TDAH	29	,41	,47	-,89	1,29
	NF1	63	,08	1,22	-2,73	3,60
	Control Con TDAH	19	-,53	,89	-2,40	1,06
Cog_AtenciónVisual	Control Sin TDAH	29	,35	,67	-1,33	1,66
	NF1	63	-,03	1,04	-2,00	3,00
	Control Con TDAH	20	-,17	,85	-1,33	1,33
Cog_CierreGestáltico	Control Sin TDAH	29	,26	,71	-1,00	1,60
	NF1	66	-,42	1,02	-3,40	1,67
	Control Con TDAH	20	,44	,60	-,67	1,66
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	Control Sin TDAH	29	-,31	1,27	-2,70	3,60
	NF1	66	-,36	1,29	-2,27	3,47
	Control Con TDAH	20	-,67	,98	-2,60	1,46
Cog_OrientacionLíneas	Control Sin TDAH	26	,63	,92	-1,35	2,48
	NF1	44	-,69	1,73	-4,93	2,04
	Control Con TDAH	18	-,02	,77	-1,66	1,42
Cog_ReconocimientoFacial	Control Sin TDAH	25	,32	,75	-1,01	1,70
	NF1	44	,05	1,08	-1,97	2,66
	Control Con TDAH	16	,36	1,25	-1,48	3,00
Cog_PraxiasVisoconstructivas	Control Sin TDAH	29	,26	,84	-1,20	1,83
	NF1	51	-,98	1,36	-5,65	1,96
	Control Con TDAH	20	-,40	1,13	-2,02	2,72

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	Control Sin TDAH	29	,66	,77	-1,00	3,00
	NF1	63	-,40	1,04	-2,33	1,60
	Control Con TDAH	20	-,01	,98	-2,00	2,00
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	Control Sin TDAH	29	,16	,70	-1,60	1,66
	NF1	63	,34	1,26	-1,66	3,00
	Control Con TDAH	20	,17	,97	-1,33	2,33
Cog_VocabularioReceptivo	Control Sin TDAH	29	1,37	,81	-,53	2,60
	NF1	66	-,31	,84	-2,13	1,93
	Control Con TDAH	20	-,02	1,08	-1,66	1,80
Cog_ComprensiónGramatical	Control Sin TDAH	29	,22	,75	-1,43	1,90
	NF1	66	,33	,91	-2,35	1,70
	Control Con TDAH	20	,38	,57	-,52	1,60
Cog_Denominación	Control Sin TDAH	29	1,21	,78	-,40	2,47
	NF1	66	,66	1,14	-3,40	3,20
	Control Con TDAH	20	,94	,84	-,33	2,33
Cog_FluidezVerbalFonética	Control Sin TDAH	27	,26	1,48	-2,48	3,70
	NF1	51	,28	1,63	-2,99	3,75
	Control Con TDAH	22	,16	1,01	-1,71	1,61
Cog_FluidezVerbalSemántica	Control Sin TDAH	28	1,04	1,17	-,90	4,63
	NF1	64	1,00	1,64	-2,53	5,70
	Control Con TDAH	21	1,02	1,07	-1,24	2,77
Cog_MemoriaFrases	Control Sin TDAH	29	,13	,86	-1,40	1,86
	NF1	65	-,11	,71	-1,47	1,87
	Control Con TDAH	19	-,17	,73	-1,06	1,46

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_AprendizajeSerialVerbal	Control Sin TDAH	28	,42	,92	-1,60	2,66
	NF1	56	-,08	1,18	-2,33	3,33
	Control Con TDAH	20	,27	1,23	-1,80	3,00
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	Control Sin TDAH	28	,55	1,00	-1,86	2,66
	NF1	56	,78	,51	-,86	1,33
	Control Con TDAH	20	-,01	1,40	-2,66	2,50
Cog_MemoriaFacial	Control Sin TDAH	0
	NF1	56	-,38	,95	-2,00	2,66
	Control Con TDAH	3	-,54	1,02	-1,66	,33
Cog_AprendizajeSerialVisual	Control Sin TDAH	28	,28	1,01	-1,66	2,66
	NF1	56	-,55	,93	-2,33	3,00
	Control Con TDAH	20	-,26	,82	-2,00	1,33
Cog_RecuerdoVisualDemorado	Control Sin TDAH	29	,12	,48	-1,30	,66
	NF1	56	-,14	,54	-2,33	,66
	Control Con TDAH	20	,15	,35	-,66	,66
Cog_AtenciónSostenida	Control Sin TDAH	29	,42	,83	-1,00	2,33
	NF1	63	-,55	,89	-3,00	1,33
	Control Con TDAH	20	-,96	,80	-2,00	,33
Cog_AtenciónDividida	Control Sin TDAH	26	-,24	,53	-1,18	,54
	NF1	44	-,39	,88	-2,09	1,64
	Control Con TDAH	18	-,97	,67	-2,80	,18
Cog_AtenciónSelectiva	Control Sin TDAH	27	-,06	,60	-1,20	1,00
	NF1	63	-,12	,82	-2,00	1,66
	Control Con TDAH	20	-,22	1,17	-1,66	2,66

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_SecuenciaciónMotora	Control Sin TDAH	29	,41	,92	-1,66	2,33
	NF1	64	,08	,81	-1,66	2,00
	Control Con TDAH	19	-,23	,64	-1,33	1,33
Cog_Planificación	Control Sin TDAH	27	,51	,67	-1,00	2,00
	NF1	38	-1,64	1,13	-3,00	,00
	Control Con TDAH	22	-1,12	1,30	-3,00	,66
Cog_ResistenciaInterferencia	Control Sin TDAH	25	-,15	,64	-1,35	1,40
	NF1	44	,01	1,00	-1,72	2,25
	Control Con TDAH	18	-,54	,44	-1,29	,29
Cog_FluidezNoVerbal	Control Sin TDAH	24	,34	,87	-1,50	1,78
	NF1	51	-,43	1,25	-3,41	3,63
	Control Con TDAH	21	-,80	,81	-2,33	,42
Cog_Flexibilidad	Control Sin TDAH	0
	NF1	38	-1,31	1,04	-3,00	,80
	Control Con TDAH	8	-1,53	1,11	-3,00	-,13
Cog_LecturaDecodificación	Control Sin TDAH	29	,81	,57	-,60	2,26
	NF1	62	-,02	1,00	-2,27	2,47
	Control Con TDAH	20	,13	1,01	-2,33	1,46
Cog_LecturaComprensión	Control Sin TDAH	26	,81	,45	-,33	1,53
	NF1	47	,13	,82	-1,13	2,13
	Control Con TDAH	19	,21	,73	-1,64	1,40
Cog_EscrituraDictado	Control Sin TDAH	28	,50	,50	-,26	1,60
	NF1	62	,28	1,04	-2,33	2,53
	Control Con TDAH	20	,09	1,01	-1,93	1,80

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máy.
Cog_AritméticaProblemas	Control Sin TDAH	29	,36	,78	-,66	2,60
	NF1	52	-,35	1,07	-2,66	1,66
	Control Con TDAH	20	-,40	,70	-1,40	1,00

Figura C-1. Diagrama de caja y bigotes para el CIT del grupo NF1 y los grupos Control

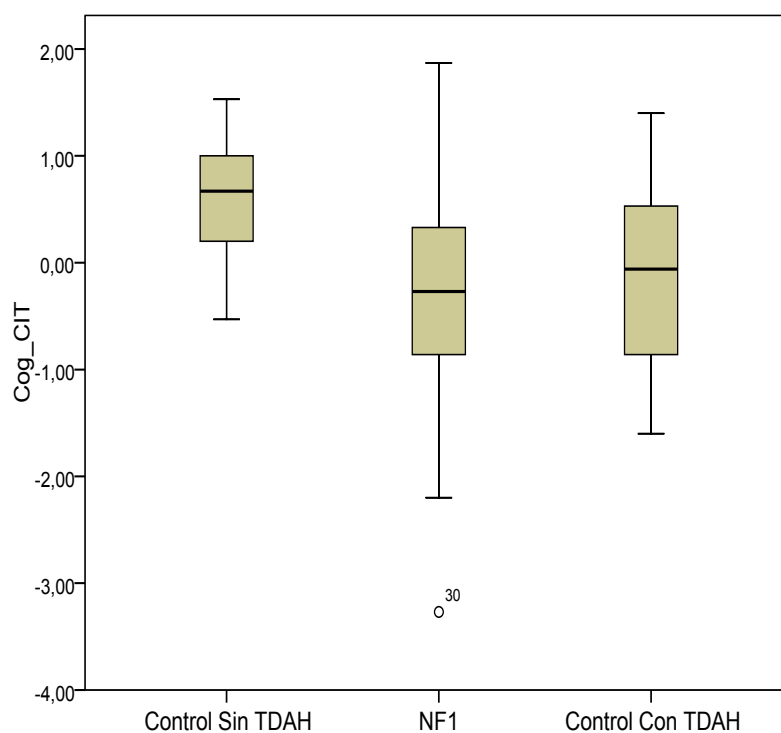


Tabla C-2. Grupo NF1: Prueba t de Student para z=0 ⁽¹⁾

VD	t	gl	Sig. (bilateral)
Cog_CIT	-1,733	64	,088
Cog_CV	2,239	51	,030
Cog_RP	-2,701	51	,009

Anexos

VD	t	gl	Sig. (bilateral)
Cog_MT	-,273	51	,786
Cog_VP	-2,753	62	,008
Cog_Motricidad_Dominante	-2,028	65	,047
Cog_Motricidad_NoDominante	-1,876	64	,065
Cog_CoordinaciónVisomotora	,537	62	,593
Cog_AtenciónVisual	-,209	62	,835
Cog_CierreGestáltico	-3,325	65	,001
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	-2,288	65	,025
Cog_OrientacionLíneas	-2,624	43	,012
Cog_ReconocimientoFacial	,292	43	,772
Cog_PraxiasVisoconstructivas	-5,131	50	,000
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	-3,028	62	,004
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	2,162	62	,034
Cog_VocabularioReceptivo	-3,050	65	,003
Cog_ComprensiónGramatical	2,964	65	,004
Cog_Denominación	4,734	65	,000
Cog_FluidezVerbalFonética	1,236	50	,222
Cog_FluidezVerbalSemántica	4,890	63	,000
Cog_MemoriaFrases	-1,252	64	,215
Cog_AprendizajeSerialVerbal	-,513	55	,610
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	11,392	55	,000
Cog_MemoriaFacial	-3,006	55	,004
Cog_AprendizajeSerialVisual	-4,404	55	,000
Cog_RecuerdoVisualDemorado	-1,893	55	,064
Cog_AtenciónSostenida	-4,897	62	,000

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	t	gl	Sig. (bilateral)
Cog_AtenciónDividida	-2,940	43	,005
Cog_AtenciónSelectiva	-1,123	62	,266
Cog_SecuenciaciónMotora	,824	63	,413
Cog_Planificación	-8,903	37	,000
Cog_ResistenciaInterferencia	,069	43	,945
Cog_FluidezNoVerbal	-2,449	50	,018
Cog_Flexibilidad	-7,757	37	,000
Cog_LecturaDecodificación	-,131	61	,896
Cog_LecturaComprensión	1,108	46	,274
Cog_EscrituraDictado	2,141	61	,036
Cog_AritméticaProblemas	-2,347	51	,023

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Tabla C-3. Grupo NF1: Prueba t de Student para z=-1 ⁽¹⁾

VD	t	gl	Sig. (bilateral)
Cog_CIT	6,285	64	,000
Cog_CV	8,119	51	,000
Cog_RP	4,118	51	,000
Cog_MT	7,037	51	,000
Cog_VP	6,834	62	,000
Cog_Motricidad_Dominante	4,890	65	,000
Cog_Motricidad_NoDominante	6,461	64	,000
Cog_CoordinaciónVisomotora	7,045	62	,000
Cog_AtenciónVisual	7,458	62	,000
Cog_CierreGestáltico	4,629	65	,000

Anexos

VD	t	gl	Sig. (bilateral)
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	4,018	65	,000
Cog_OrientacionLíneas	1,204	43	,235
Cog_ReconocimientoFacial	6,406	43	,000
Cog_PraxiasVisoconstructivas	,120	50	,905
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	4,578	62	,000
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	8,477	62	,000
Cog_VocabularioReceptivo	6,679	65	,000
Cog_ComprensiónGramatical	11,894	65	,000
Cog_Denominación	11,868	65	,000
Cog_FluidezVerbalFonética	5,612	50	,000
Cog_FluidezVerbalSemántica	9,779	63	,000
Cog_MemoriaFrases	10,130	64	,000
Cog_AprendizajeSerialVerbal	5,846	55	,000
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	26,001	55	,000
Cog_MemoriaFacial	4,853	55	,000
Cog_AprendizajeSerialVisual	3,656	55	,001
Cog_RecuerdoVisualDemorado	11,985	55	,000
Cog_AtenciónSostenida	4,012	62	,000
Cog_AtenciónDividida	4,594	43	,000
Cog_AtenciónSelectiva	8,592	62	,000
Cog_SecuenciaciónMotora	10,703	63	,000
Cog_Planificación	-3,461	37	,001
Cog_ResistenciaInterferencia	6,709	43	,000
Cog_FluidezNoVerbal	3,247	50	,002
Cog_Flexibilidad	-1,820	37	,077

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	t	gl	Sig. (bilateral)
Cog_LecturaDecodificación	7,759	61	,000
Cog_LecturaComprensión	9,425	46	,000
Cog_EscrituraDictado	9,738	61	,000
Cog_AritméticaProblemas	4,419	51	,000

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Tabla C-4. Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre el grupo NF1 y los grupos Control ⁽¹⁾

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_CIT	16,402	2	,000
Cog_CV	,195	1	,659
Cog_RP	2,620	1	,106
Cog_MT	10,089	1	,001
Cog_VP	1,261	1	,262
Cog_Motricidad_Dominante	10,309	2	,006
Cog_Motricidad_NoDominante	3,736	2	,154
Cog_CoordinaciónVisomotora	11,764	2	,003
Cog_AtenciónVisual	6,138	2	,046
Cog_CierreGestáltico	17,184	2	,000
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	,577	2	,749
Cog_OrientacionLíneas	12,458	2	,002
Cog_ReconocimientoFacial	1,788	2	,409
Cog_PraxiasVisoconstructivas	19,703	2	,000
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	20,118	2	,000
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	,121	2	,941

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_VocabularioReceptivo	42,402	2	,000
Cog_ComprensiónGramatical	,777	2	,678
Cog_Denominación	5,532	2	,063
Cog_FluidezVerbalFonética	,083	2	,959
Cog_FluidezVerbalSemántica	,304	2	,859
Cog_MemoriaFrases	2,122	2	,346
Cog_AprendizajeSerialVerbal	5,974	2	,050
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	8,237	2	,016
Cog_MemoriaFacial	,011	1	,917
Cog_AprendizajeSerialVisual	14,486	2	,001
Cog_RecuerdoVisualDemorado	7,659	2	,022
Cog_AtenciónSostenida	27,664	2	,000
Cog_AtenciónDividida	11,073	2	,004
Cog_AtenciónSelectiva	1,322	2	,516
Cog_SecuenciaciónMotora	7,681	2	,021
Cog_Planificación	43,544	2	,000
Cog_ResistenciaInterferencia	5,835	2	,054
Cog_FluidezNoVerbal	15,076	2	,001
Cog_Flexibilidad	,305	1	,581
Cog_LecturaDecodificación	19,281	2	,000
Cog_LecturaComprensión	15,539	2	,000
Cog_EscrituraDictado	2,321	2	,313
Cog_AritméticaProblemas	11,130	2	,004

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Alteraciones cognitivas en la NF1

Tabla C-5. Comparación entre los grupos Control Sin TDAH y NF1
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	464,000	2609,000	-3,918	,000
Cog_Motricidad_Dominante	541,000	2752,000	-2,963	,003
Cog_CoordinaciónVisomotora	724,500	2740,500	-1,589	,112
Cog_AtenciónVisual	659,500	2675,500	-2,144	,032
Cog_CierreGestáltico	579,000	2790,000	-3,057	,002
Cog_OrientacionLíneas	305,000	1295,000	-3,246	,001
Cog_PraxiasVisoconstructivas	308,500	1634,500	-4,314	,000
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	386,000	2402,000	-4,451	,000
Cog_VocabularioReceptivo	153,000	2364,000	-6,499	,000
Cog_AprendizajeSerialVerbal	520,000	2116,000	-2,511	,012
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	634,000	1040,000	-1,439	,150
Cog_AprendizajeSerialVisual	395,000	1991,000	-3,711	,000
Cog_RecuerdoVisualDemorado	554,000	2150,000	-2,457	,014
Cog_AtenciónSostenida	390,500	2406,500	-4,414	,000
Cog_AtenciónDividida	494,500	1484,500	-,942	,346
Cog_SecuenciaciónMotora	708,500	2788,500	-1,835	,066
Cog_Planificación	38,000	779,000	-6,343	,000
Cog_FluidezNoVerbal	348,500	1674,500	-2,993	,003
Cog_LecturaDecodificación	383,500	2336,500	-4,393	,000
Cog_LecturaComprensión	288,500	1416,500	-3,719	,000
Cog_AritméticaProblemas	467,000	1845,000	-2,834	,005

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/3=0,016 (corrección de Bonferroni)

Tabla C-6 Comparación entre los grupos Control Sin TDAH y Control Con TDAH
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	163,000	416,000	-2,968	,003
Cog_Motricidad_Dominante	163,500	416,500	-2,684	,007
Cog_CoordinaciónVisomotora	94,500	284,500	-3,819	,000
Cog_AtenciónVisual	180,500	390,500	-2,244	,025
Cog_CierreGestáltico	241,500	676,500	-,991	,322
Cog_OrientacionLíneas	133,500	304,500	-2,401	,016
Cog_PraxiasVisoconstructivas	170,500	380,500	-2,431	,015
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	177,000	387,000	-2,316	,021
Cog_VocabularioReceptivo	95,000	305,000	-3,971	,000
Cog_AprendizajeSerialVerbal	266,000	476,000	-,293	,769
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	199,000	409,000	-1,694	,090
Cog_AprendizajeSerialVisual	189,500	399,500	-1,903	,057
Cog_RecuerdoVisualDemorado	262,500	472,500	-,573	,566
Cog_AtenciónSostenida	71,000	281,000	-4,473	,000
Cog_AtenciónDividida	88,000	259,000	-3,488	,000
Cog_SecuenciaciónMotora	151,000	341,000	-2,634	,008
Cog_Planificación	70,500	323,500	-4,571	,000
Cog_FluidezNoVerbal	85,500	316,500	-3,790	,000
Cog_LecturaDecodificación	172,000	382,000	-2,405	,016
Cog_LecturaComprensión	121,500	311,500	-2,888	,004
Cog_AritméticaProblemas	137,000	347,000	-3,119	,002

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/3=0,016 (corrección de Bonferroni)

Alteraciones cognitivas en la NF1

Tabla C-7. Comparación entre los grupos NF1 y Control Con TDAH
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	697,000	2842,000	-,176	,860
Cog_MT	250,000	440,000	-3,176	,001
Cog_Motricidad_Dominante	690,500	943,500	-,342	,732
Cog_CoordinaciónVisomotora	403,000	593,000	-2,149	,032
Cog_AtenciónVisual	589,500	799,500	-,434	,664
Cog_CierreGestáltico	320,500	2531,500	-3,472	,001
Cog_OrientacionLineas	304,000	1294,000	-1,427	,154
Cog_PraxiasVisoconstructivas	382,000	1708,000	-1,636	,102
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	499,000	2515,000	-1,402	,161
Cog_VocabularioReceptivo	568,000	2779,000	-,941	,347
Cog_AprendizajeSerialVerbal	463,500	2059,500	-1,141	,254
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	334,000	544,000	-2,698	,007
Cog_AprendizajeSerialVisual	432,500	2028,500	-1,517	,129
Cog_RecuerdoVisualDemorado	402,500	1998,500	-1,914	,056
Cog_AtenciónSostenida	446,000	656,000	-1,971	,049
Cog_AtenciónDividida	237,500	408,500	-2,459	,014
Cog_SecuenciaciónMotora	463,500	653,500	-1,586	,113
Cog_Planificación	321,500	1062,500	-1,492	,136
Cog_FluidezNoVerbal	431,000	662,000	-1,295	,195
Cog_LecturaDecodificación	520,500	2473,500	-1,075	,282
Cog_LecturaComprensión	386,000	1514,000	-,858	,391
Cog_AritméticaProblemas	505,000	715,000	-,189	,850

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/3=0,016 (corrección de Bonferoni)

ANEXO D.

Tablas y figuras relacionadas con el apartado: **3.3. Comparaciones de los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH.**

Tabla D-1. Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas en los grupos NF1 Sin TDAH, NF1 Con TDAH y los grupos Control

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_CIT	Control Sin TDAH	29	,55	,55	-,53	1,53
	NF1 Sin TDAH	34	,06	,92	-2,20	1,73
	NF1 Con TDAH	31	-,52	1,02	-3,27	1,87
	Control Con TDAH	22	-,15	,87	-1,60	1,40
Cog_CV	Control Sin TDAH	0
	NF1 Sin TDAH	25	,57	1,29	-1,47	3,13
	NF1 Con TDAH	27	,20	1,16	-2,33	2,80
	Control Con TDAH	19	,52	,88	-,60	2,13
Cog_RP	Control Sin TDAH	0
	NF1 Sin TDAH	25	-,22	,88	-2,27	,93
	NF1 Con TDAH	27	-,56	1,19	-2,87	1,60
	Control Con TDAH	19	,05	,86	-1,26	1,33
Cog_MT	Control Sin TDAH	0
	NF1 Sin TDAH	25	,21	,89	-1,40	2,20
	NF1 Con TDAH	27	-,27	1,03	-3,33	1,47
	Control Con TDAH	19	-,81	,75	-2,33	,33
Cog_VP	Control Sin TDAH	0

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
	NF1 Sin TDAH	32	-,03	,80	-2,00	1,40
	NF1 Con TDAH	31	-,56	,78	-2,53	,67
	Control Con TDAH	19	-,51	,93	-1,80	1,06
Cog_Motricidad_Dominante	Control Sin TDAH	27	,34	,48	-,56	1,10
	NF1 Sin TDAH	35	,04	,99	-1,60	3,67
	NF1 Con TDAH	31	-,67	1,26	-3,20	1,47
	Control Con TDAH	22	-,46	1,13	-2,80	1,33
Cog_Motricidad_NoDominante	Control Sin TDAH	27	,13	,50	-,70	,95
	NF1 Sin TDAH	34	-,07	,93	-2,67	1,73
	NF1 Con TDAH	31	-,40	,99	-2,40	2,00
	Control Con TDAH	22	-,35	1,10	-2,97	1,73
Cog_CoordinaciónVisomotora	Control Sin TDAH	29	,41	,47	-,89	1,29
	NF1 Sin TDAH	34	,23	,98	-1,73	2,33
	NF1 Con TDAH	29	-,09	1,45	-2,73	3,60
	Control Con TDAH	19	-,53	,89	-2,40	1,06
Cog_AtenciónVisual	Control Sin TDAH	29	,35	,67	-1,33	1,66
	NF1 Sin TDAH	32	,19	1,10	-1,66	3,00
	NF1 Con TDAH	31	-,25	,93	-2,00	1,33
	Control Con TDAH	20	-,17	,85	-1,33	1,33
Cog_CierreGestáltico	Control Sin TDAH	29	,26	,71	-1,00	1,60
	NF1 Sin TDAH	35	-,28	,87	-2,73	1,13
	NF1 Con TDAH	31	-,57	1,16	-3,40	1,67
	Control Con TDAH	20	,44	,60	-,67	1,66
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	Control Sin TDAH	29	-,31	1,27	-2,70	3,60

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
	NF1 Sin TDAH	35	,08	1,50	-2,27	3,47
	NF1 Con TDAH	31	-,87	,74	-2,27	,27
	Control Con TDAH	20	-,67	,98	-2,60	1,46
Cog_OrientacionLíneas	Control Sin TDAH	26	,63	,92	-1,35	2,48
	NF1 Sin TDAH	24	-,21	1,45	-4,18	1,72
	NF1 Con TDAH	20	-1,25	1,91	-4,93	2,04
	Control Con TDAH	18	-,02	,77	-1,66	1,42
Cog_ReconocimientoFacial	Control Sin TDAH	25	,32	,75	-1,01	1,70
	NF1 Sin TDAH	24	-,12	1,00	-1,97	1,95
	NF1 Con TDAH	20	,25	1,17	-1,63	2,66
	Control Con TDAH	16	,36	1,25	-1,48	3,00
Cog_PraxiasVisoconstructivas	Control Sin TDAH	29	,26	,84	-1,20	1,83
	NF1 Sin TDAH	25	-,86	1,08	-3,91	1,42
	NF1 Con TDAH	26	-1,09	1,60	-5,65	1,96
	Control Con TDAH	20	-,40	1,13	-2,02	2,72
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	Control Sin TDAH	29	,66	,77	-1,00	3,00
	NF1 Sin TDAH	32	-,13	,96	-2,00	1,33
	NF1 Con TDAH	31	-,68	1,07	-2,33	1,60
	Control Con TDAH	20	-,01	,98	-2,00	2,00
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	Control Sin TDAH	29	,16	,70	-1,60	1,66
	NF1 Sin TDAH	32	,51	1,41	-1,66	3,00
	NF1 Con TDAH	31	,17	1,07	-1,66	3,00
	Control Con TDAH	20	,17	,97	-1,33	2,33
Cog_VocabularioReceptivo	Control Sin TDAH	29	1,37	,81	-,53	2,60

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
	NF1 Sin TDAH	35	-,27	,85	-1,93	1,53
	NF1 Con TDAH	31	-,36	,83	-2,13	1,93
	Control Con TDAH	20	-,02	1,08	-1,66	1,80
Cog_ComprensiónGramatical	Control Sin TDAH	29	,22	,75	-1,43	1,90
	NF1 Sin TDAH	35	,48	,88	-1,57	1,55
	NF1 Con TDAH	31	,17	,93	-2,35	1,70
	Control Con TDAH	20	,38	,57	-,52	1,60
Cog_Denominación	Control Sin TDAH	29	1,21	,78	-,40	2,47
	NF1 Sin TDAH	35	,59	,92	-1,07	2,27
	NF1 Con TDAH	31	,74	1,36	-3,40	3,20
	Control Con TDAH	20	,94	,84	-,33	2,33
Cog_FluidezVerbalFonética	Control Sin TDAH	27	,26	1,48	-2,48	3,70
	NF1 Sin TDAH	25	,31	1,73	-2,99	3,75
	NF1 Con TDAH	26	,25	1,57	-2,40	3,50
	Control Con TDAH	22	,16	1,01	-1,71	1,61
Cog_FluidezVerbalSemántica	Control Sin TDAH	28	1,04	1,17	-,90	4,63
	NF1 Sin TDAH	34	1,15	1,79	-2,53	5,70
	NF1 Con TDAH	30	,84	1,46	-2,00	3,10
	Control Con TDAH	21	1,02	1,07	-1,24	2,77
Cog_MemoriaFrases	Control Sin TDAH	29	,13	,86	-1,40	1,86
	NF1 Sin TDAH	34	,04	,74	-1,33	1,87
	NF1 Con TDAH	31	-,27	,65	-1,47	1,13
	Control Con TDAH	19	-,17	,73	-1,06	1,46
Cog_AprendizajeSerialVerbal	Control Sin TDAH	28	,42	,92	-1,60	2,66

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
	NF1 Sin TDAH	28	-,17	1,04	-2,33	2,33
	NF1 Con TDAH	28	,01	1,31	-2,00	3,33
	Control Con TDAH	20	,27	1,23	-1,80	3,00
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	Control Sin TDAH	28	,55	1,00	-1,86	2,66
	NF1 Sin TDAH	28	,91	,48	-,66	1,33
	NF1 Con TDAH	28	,65	,51	-,86	1,33
	Control Con TDAH	20	-,01	1,40	-2,66	2,50
Cog_MemoriaFacial	Control Sin TDAH	0
	NF1 Sin TDAH	28	-,25	1,01	-1,66	2,66
	NF1 Con TDAH	28	-,52	,89	-2,00	1,33
	Control Con TDAH	3	-,54	1,02	-1,66	,33
Cog_AprendizajeSerialVisual	Control Sin TDAH	28	,28	1,01	-1,66	2,66
	NF1 Sin TDAH	28	-,46	1,08	-2,33	3,00
	NF1 Con TDAH	28	-,63	,76	-2,33	,66
	Control Con TDAH	20	-,26	,82	-2,00	1,33
Cog_RecuerdoVisualDemorado	Control Sin TDAH	29	,12	,48	-1,30	,66
	NF1 Sin TDAH	28	-,12	,45	-1,00	,33
	NF1 Con TDAH	28	-,15	,62	-2,33	,66
	Control Con TDAH	20	,15	,35	-,66	,66
Cog_AtenciónSostenida	Control Sin TDAH	29	,42	,83	-1,00	2,33
	NF1 Sin TDAH	32	-,25	,80	-2,33	1,33
	NF1 Con TDAH	31	-,86	,89	-3,00	,66
	Control Con TDAH	20	-,96	,80	-2,00	,33
Cog_AtenciónDividida	Control Sin TDAH	26	-,24	,53	-1,18	,54

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
	NF1 Sin TDAH	24	-,20	,93	-2,00	1,64
	NF1 Con TDAH	20	-,62	,78	-2,09	,90
	Control Con TDAH	18	-,97	,67	-2,80	,18
Cog_AtenciónSelectiva	Control Sin TDAH	27	-,06	,60	-1,20	1,00
	NF1 Sin TDAH	32	,12	,86	-2,00	1,66
	NF1 Con TDAH	31	-,36	,70	-1,66	1,33
	Control Con TDAH	20	-,22	1,17	-1,66	2,66
Cog_SecuenciaciónMotora	Control Sin TDAH	29	,41	,92	-1,66	2,33
	NF1 Sin TDAH	33	,31	,84	-1,00	2,00
	NF1 Con TDAH	31	-,16	,71	-1,66	1,33
	Control Con TDAH	19	-,23	,64	-1,33	1,33
Cog_Planificación	Control Sin TDAH	27	,51	,67	-1,00	2,00
	NF1 Sin TDAH	23	-1,48	1,19	-3,00	,00
	NF1 Con TDAH	15	-1,87	1,04	-3,00	-,20
	Control Con TDAH	22	-1,12	1,30	-3,00	,66
Cog_ResistenciaInterferencia	Control Sin TDAH	25	-,15	,64	-1,35	1,40
	NF1 Sin TDAH	24	,16	1,00	-1,46	2,25
	NF1 Con TDAH	20	-,17	1,00	-1,72	1,88
	Control Con TDAH	18	-,54	,44	-1,29	,29
Cog_FluidezNoVerbal	Control Sin TDAH	24	,34	,87	-1,50	1,78
	NF1 Sin TDAH	25	-,25	1,40	-3,41	3,63
	NF1 Con TDAH	26	-,60	1,09	-2,94	1,73
	Control Con TDAH	21	-,80	,81	-2,33	,42
Cog_Flexibilidad	Control Sin TDAH	0

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máy.
	NF1 Sin TDAH	23	-1,17	1,03	-3,00	,80
	NF1 Con TDAH	15	-1,52	1,05	-3,00	,20
	Control Con TDAH	8	-1,53	1,11	-3,00	-,13
Cog_LecturaDecodificación	Control Sin TDAH	29	,81	,57	-,60	2,26
	NF1 Sin TDAH	33	-,02	,89	-1,27	2,47
	NF1 Con TDAH	29	-,01	1,12	-2,27	2,00
	Control Con TDAH	20	,13	1,01	-2,33	1,46
Cog_LecturaComprensión	Control Sin TDAH	26	,81	,45	-,33	1,53
	NF1 Sin TDAH	24	,09	,79	-1,07	2,07
	NF1 Con TDAH	23	,18	,87	-1,13	2,13
	Control Con TDAH	19	,21	,73	-1,64	1,40
Cog_EscrituraDictado	Control Sin TDAH	28	,50	,50	-,26	1,60
	NF1 Sin TDAH	33	,44	,83	-,80	2,53
	NF1 Con TDAH	29	,10	1,22	-2,33	2,47
	Control Con TDAH	20	,09	1,01	-1,93	1,80
Cog_AritméticaProblemas	Control Sin TDAH	29	,36	,78	-,66	2,60
	NF1 Sin TDAH	25	-,24	,96	-1,66	1,66
	NF1 Con TDAH	27	-,45	1,16	-2,66	1,66
	Control Con TDAH	20	-,40	,70	-1,40	1,00

Alteraciones cognitivas en la NF1

Figura D-1. Diagrama de caja y bigotes para el CIT de los grupos NF1 Sin TDAH, NF1 Con TDAH y los grupos Control

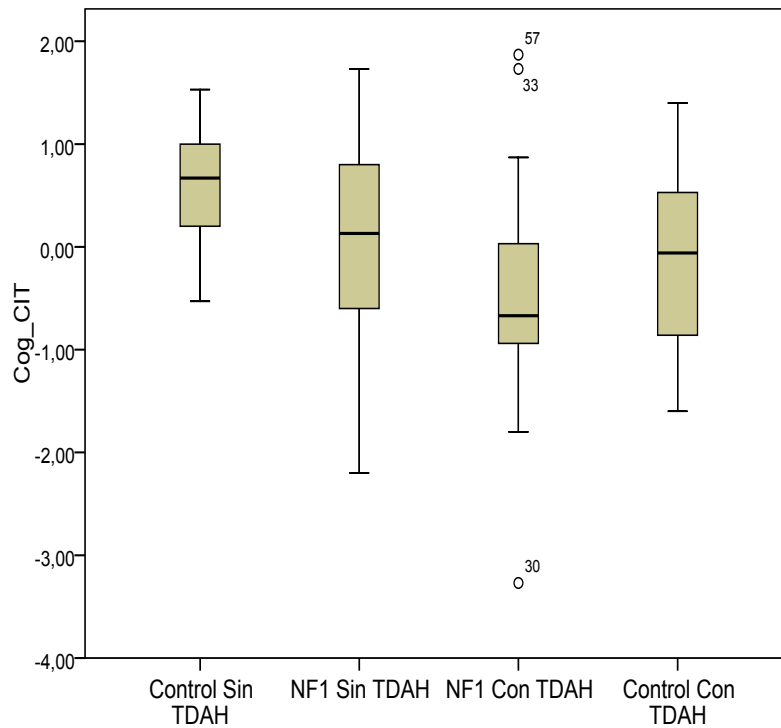


Tabla D-2. Intervalos de confianza para la media: Grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH ⁽¹⁾

VD	SUB-GRUPO NF1	n	M	SD	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Cog_CIT	Sin TDAH	34	,06	,92	,16	-,26	,38
	ConTDAH	31	-,52	1,02	,18	-,89	-,14
Cog_CV	Sin TDAH	25	,57	1,29	,26	,04	1,10

VD	SUB-GRUPO NF1	n	M	SD	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Cog_RP	Con TDAH	27	,20	1,16	,22	-,26	,66
	Sin TDAH	25	-,22	,88	,18	-,59	,14
	Con TDAH	27	-,56	1,19	,23	-1,03	-,09
Cog_MT	Sin TDAH	25	,21	,89	,18	-,16	,58
	Con TDAH	27	-,27	1,03	,20	-,67	,14
Cog_VP	Sin TDAH	32	-,03	,80	,14	-,31	,26
	Con TDAH	31	-,56	,78	,14	-,84	-,27
Cog_Motricidad_Dominante	Sin TDAH	35	,04	,99	,17	-,30	,38
	Con TDAH	31	-,67	1,26	,23	-1,14	-,21
Cog_Motricidad_NoDominante	Sin TDAH	34	-,07	,93	,16	-,39	,26
	Con TDAH	31	-,40	,99	,18	-,76	-,04
Cog_CoordinaciónVisomotora	Sin TDAH	34	,23	,98	,17	-,11	,57
	Con TDAH	29	-,09	1,45	,27	-,64	,46
Cog_AtenciónVisual	Sin TDAH	32	,19	1,10	,19	-,21	,58
	Con TDAH	31	-,25	,93	,17	-,59	,10
Cog_CierreGestáltico	Sin TDAH	35	-,28	,87	,15	-,58	,02
	Con TDAH	31	-,57	1,16	,21	-1,00	-,14
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	Sin TDAH	35	,08	1,50	,25	-,43	,60
	Con TDAH	31	-,87	,74	,13	-1,14	-,60
Cog_OrientacionLíneas	Sin TDAH	24	-,21	1,45	,30	-,83	,40
	Con TDAH	20	-1,25	1,91	,43	-2,14	-,36
Cog_ReconocimientoFacial	Sin TDAH	24	-,12	1,00	,20	-,54	,30

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	SUB-GRUPO NF1	n	M	SD	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Cog_PraxiasVisoconstructivas	Con TDAH	20	,25	1,17	,26	-,30	,80
	Sin TDAH	25	-,86	1,08	,22	-1,31	-,41
	Con TDAH	26	-1,09	1,60	,31	-1,73	-,44
Cog_RazonamientoAbstracto NoVerbal	Sin TDAH	32	-,13	,96	,17	-,47	,22
	Con TDAH	31	-,68	1,07	,19	-1,07	-,29
Cog_RazonamientoAbstracto Verbal	Sin TDAH	32	,51	1,41	,25	,00	1,02
	Con TDAH	31	,17	1,07	,19	-,22	,56
Cog_VocabularioReceptivo	Sin TDAH	35	-,27	,85	,14	-,56	,02
	Con TDAH	31	-,36	,83	,15	-,67	-,06
Cog_ComprensiónGramatical	Sin TDAH	35	,48	,88	,15	,18	,78
	Con TDAH	31	,17	,93	,17	-,17	,51
Cog_Denominación	Sin TDAH	35	,59	,92	,16	,28	,91
	Con TDAH	31	,74	1,36	,24	,25	1,24
Cog_FluidezVerbalFonética	Sin TDAH	25	,31	1,73	,35	-,40	1,03
	Con TDAH	26	,25	1,57	,31	-,38	,89
Cog_FluidezVerbalSemántica	Sin TDAH	34	1,15	1,79	,31	,52	1,77
	Con TDAH	30	,84	1,46	,27	,29	1,38
Cog_MemoriaFrases	Sin TDAH	34	,04	,74	,13	-,22	,30
	Con TDAH	31	-,27	,65	,12	-,51	-,04
Cog_AprendizajeSerialVerbal	Sin TDAH	28	-,17	1,04	,20	-,57	,24
	Con TDAH	28	,01	1,31	,25	-,50	,51
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	Sin TDAH	28	,91	,48	,09	,73	1,10

VD	SUB-GRUPO NF1	n	M	SD	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Cog_MemoriaFacial	Con TDAH	28	,65	,51	,10	,45	,84
	Sin TDAH	28	-,25	1,01	,19	-,64	,14
	Con TDAH	28	-,52	,89	,17	-,86	-,17
Cog_AprendizajeSerialVisual	Sin TDAH	28	-,46	1,08	,20	-,88	-,04
	Con TDAH	28	-,63	,76	,14	-,92	-,34
Cog_RecuerdoVisualDemorado	Sin TDAH	28	-,12	,45	,09	-,29	,06
	Con TDAH	28	-,15	,62	,12	-,40	,09
Cog_AtenciónSostenida	Sin TDAH	32	-,25	,80	,14	-,54	,03
	Con TDAH	31	-,86	,89	,16	-1,18	-,53
Cog_AtenciónDividida	Sin TDAH	24	-,20	,93	,19	-,59	,19
	Con TDAH	20	-,62	,78	,17	-,98	-,25
Cog_AtenciónSelectiva	Sin TDAH	32	,12	,86	,15	-,19	,43
	Con TDAH	31	-,36	,70	,13	-,62	-,11
Cog_SecuenciaciónMotora	Sin TDAH	33	,31	,84	,15	,01	,61
	Con TDAH	31	-,16	,71	,13	-,42	,10
Cog_Planificación	Sin TDAH	23	-1,48	1,19	,25	-1,99	-,97
	Con TDAH	15	-1,87	1,04	,27	-2,45	-1,30
Cog_ResistenciaInterferencia	Sin TDAH	24	,16	1,00	,20	-,26	,58
	Con TDAH	20	-,17	1,00	,22	-,64	,29
Cog_FluidezNoVerbal	Sin TDAH	25	-,25	1,40	,28	-,83	,33
	Con TDAH	26	-,60	1,09	,21	-1,04	-,16
Cog_Flexibilidad	Sin TDAH	23	-1,17	1,03	,21	-1,62	-,73

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	SUB-GRUPO NF1	n	M	SD	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Cog_LecturaDecodificación	Con TDAH	15	-1,52	1,05	,27	-2,10	-,93
	Sin TDAH	33	-,02	,89	,16	-,34	,30
	Con TDAH	29	-,01	1,12	,21	-,44	,41
Cog_LecturaComprensión	Sin TDAH	24	,09	,79	,16	-,24	,43
	Con TDAH	23	,18	,87	,18	-,20	,55
Cog_EscrituraDictado	Sin TDAH	33	,44	,83	,14	,15	,74
	Con TDAH	29	,10	1,22	,23	-,37	,56
Cog_AritméticaProblemas	Sin TDAH	25	-,24	,96	,19	-,64	,16
	Con TDAH	27	-,45	1,16	,22	-,91	,01

⁽¹⁾ Cálculo del intervalo de confianza basado en la distribución t-Student

Tabla D-3. Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre el grupo NF1 Sin TDAH, NF1 Con TDAH y los grupos Control ⁽¹⁾

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_CIT	23,151	3	,000
Cog_CV	1,335	2	,513
Cog_RP	3,789	2	,150
Cog_MT	12,215	2	,002
Cog_VP	6,657	2	,036
Cog_Motricidad_Dominante	15,130	3	,002
Cog_Motricidad_NoDominante	7,215	3	,065
Cog_CoordinaciónVisomotora	12,720	3	,005

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_AtenciónVisual	8,834	3	,032
Cog_CierreGestáltico	18,183	3	,000
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	7,073	3	,070
Cog_OrientacionLíneas	16,533	3	,001
Cog_ReconocimientoFacial	2,744	3	,433
Cog_PraxiasVisoconstructivas	19,960	3	,000
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	24,268	3	,000
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	,858	3	,836
Cog_VocabularioReceptivo	42,569	3	,000
Cog_ComprensiónGramatical	3,308	3	,346
Cog_Denominación	6,004	3	,111
Cog_FluidezVerbalFonética	,085	3	,994
Cog_FluidezVerbalSemántica	,492	3	,921
Cog_MemoriaFrases	4,766	3	,190
Cog_AprendizajeSerialVerbal	6,121	3	,106
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	11,304	3	,010
Cog_MemoriaFacial	,796	2	,672
Cog_AprendizajeSerialVisual	14,618	3	,002
Cog_RecuerdoVisualDemorado	7,678	3	,053
Cog_AtenciónSostenida	33,265	3	,000
Cog_AtenciónDividida	13,762	3	,003
Cog_AtenciónSelectiva	7,094	3	,069
Cog_SecuenciaciónMotora	11,528	3	,009
Cog_Planificación	44,299	3	,000
Cog_ResistenciaInterferencia	7,204	3	,066

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_FluidezNoVerbal	16,400	3	,001
Cog_Flexibilidad	,896	2	,639
Cog_LecturaDecodificación	19,318	3	,000
Cog_LecturaComprensión	15,702	3	,001
Cog_EscrituraDictado	3,667	3	,300
Cog_AritméticaProblemas	11,273	3	,010

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Tabla D-4. Comparación entre los grupos Control Sin TDAH y NF1 Sin TDAH
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	325,500	920,500	-2,311	,021
Cog_Motricidad_Dominante	349,000	979,000	-1,754	,079
Cog_CoordinaciónVisomotora	423,000	1018,000	-,966	,334
Cog_AtenciónVisual	396,500	924,500	-,982	,326
Cog_CierreGestáltico	332,000	962,000	-2,371	,018
Cog_OrientacionLíneas	210,000	510,000	-1,981	,048
Cog_PraxiasVisoconstructivas	149,500	474,500	-3,696	,000
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	251,000	779,000	-3,095	,002
Cog_VocabularioReceptivo	89,000	719,000	-5,646	,000
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	272,500	678,500	-1,974	,048
Cog_AprendizajeSerialVisual	217,000	623,000	-2,880	,004
Cog_AtenciónSostenida	262,500	790,500	-2,926	,003
Cog_AtenciónDividida	306,000	657,000	-,117	,907
Cog_SecuenciaciónMotora	436,000	997,000	-,603	,547

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_Planificación	30,500	306,500	-5,467	,000
Cog_FluidezNoVerbal	199,000	524,000	-2,020	,043
Cog_LecturaDecodificación	177,000	738,000	-4,257	,000
Cog_LecturaComprensión	129,500	429,500	-3,550	,000
Cog_AritméticaProblemas	232,000	557,000	-2,270	,023

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/6=0,008 (corrección de Bonferoni)

Tabla D-5. Comparación entre los grupos Control Sin TDAH y NF1 Con TDAH
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	138,500	634,500	-4,602	,000
Cog_Motricidad_Dominante	192,000	688,000	-3,532	,000
Cog_CoordinaciónVisomotora	301,500	736,500	-1,851	,064
Cog_AtenciónVisual	263,000	759,000	-2,771	,006
Cog_CierreGestáltico	247,000	743,000	-2,999	,003
Cog_OrientacionLíneas	95,000	305,000	-3,657	,000
Cog_PraxiasVisoconstructivas	159,000	510,000	-3,675	,000
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	135,000	631,000	-4,675	,000
Cog_VocabularioReceptivo	64,000	560,000	-5,704	,000
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	361,500	767,500	-,503	,615
Cog_AprendizajeSerialVisual	178,000	584,000	-3,523	,000
Cog_AtenciónSostenida	128,000	624,000	-4,773	,000
Cog_AtenciónDividida	176,500	386,500	-1,851	,064
Cog_SecuenciaciónMotora	272,500	768,500	-2,640	,008

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_Planificación	7,500	127,500	-5,134	,000
Cog_FluidezNoVerbal	149,500	500,500	-3,156	,002
Cog_LecturaDecodificación	206,500	641,500	-3,331	,001
Cog_LecturaComprensión	159,000	435,000	-2,808	,005
Cog_AritméticaProblemas	235,000	613,000	-2,571	,010

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/6=0,008 (corrección de Bonferoni)

Tabla D-6. Comparación entre los grupos Control Sin TDAH y Control Con TDAH
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	163,000	416,000	-2,968	,003
Cog_Motricidad_Dominante	163,500	416,500	-2,684	,007
Cog_CoordinaciónVisomotora	94,500	284,500	-3,819	,000
Cog_AtenciónVisual	180,500	390,500	-2,244	,025
Cog_CierreGestáltico	241,500	676,500	-,991	,322
Cog_OrientacionLíneas	133,500	304,500	-2,401	,016
Cog_PraxiasVisoconstructivas	170,500	380,500	-2,431	,015
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	177,000	387,000	-2,316	,021
Cog_VocabularioReceptivo	95,000	305,000	-3,971	,000
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	199,000	409,000	-1,694	,090
Cog_AprendizajeSerialVisual	189,500	399,500	-1,903	,057
Cog_AtenciónSostenida	71,000	281,000	-4,473	,000

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_AtenciónDividida	88,000	259,000	-3,488	,000
Cog_SecuenciaciónMotora	151,000	341,000	-2,634	,008
Cog_Planificación	70,500	323,500	-4,571	,000
Cog_FluidezNoVerbal	85,500	316,500	-3,790	,000
Cog_LecturaDecodificación	172,000	382,000	-2,405	,016
Cog_LecturaComprensión	121,500	311,500	-2,888	,004
Cog_AritméticaProblemas	137,000	347,000	-3,119	,002

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/6=0,008 (corrección de Bonferroni)

Tabla D-7. Comparación entre los grupos NF1 Sin TDAH y NF1 Con TDAH
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	326,000	822,000	-2,641	,008
Cog_MT	256,500	634,500	-1,489	,137
Cog_VP	322,500	818,500	-2,391	,017
Cog_Motricidad_Dominante	368,500	864,500	-2,237	,025
Cog_CoordinaciónVisomotora	427,500	862,500	-,904	,366
Cog_AtenciónVisual	384,500	880,500	-1,540	,123
Cog_CierreGestáltico	443,500	939,500	-1,273	,203
Cog_OrientacionLíneas	155,500	365,500	-1,992	,046
Cog_PraxiasVisoconstructivas	281,500	632,500	-,820	,412
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	339,000	835,000	-2,170	,030

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_VocabularioReceptivo	501,500	997,500	-,527	,598
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	257,000	663,000	-2,281	,023
Cog_AprendizajeSerialVisual	380,000	786,000	-,199	,842
Cog_AtenciónSostenida	309,500	805,500	-2,582	,010
Cog_AtenciónDividida	178,000	388,000	-1,462	,144
Cog_SecuenciaciónMotora	370,500	866,500	-1,923	,055
Cog_Planificación	135,000	255,000	-1,133	,257
Cog_FluidezNoVerbal	263,000	614,000	-1,168	,243
Cog_LecturaDecodificación	467,000	902,000	-,162	,871
Cog_LecturaComprensión	261,500	561,500	-,309	,757
Cog_AritméticaProblemas	311,000	689,000	-,488	,626

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/6=0,008 (corrección de Bonferoni)

Tabla D-8. Comparación entre los grupos NF1 Sin TDAH y Control Con TDAH
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	315,500	568,500	-,982	,326
Cog_MT	93,000	283,000	-3,432	,001
Cog_VP	206,500	396,500	-1,902	,057
Cog_Motricidad_Dominante	305,500	558,500	-1,304	,192
Cog_CoordinaciónVisomotora	190,500	380,500	-2,458	,014
Cog_AtenciónVisual	262,000	472,000	-1,099	,272
Cog_CierreGestáltico	181,000	811,000	-2,960	,003
Cog_OrientacionLineas	208,000	508,000	-,203	,839

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_PraxiasVisoconstructivas	198,000	523,000	-1,188	,235
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	303,000	831,000	-,323	,747
Cog_VocabularioReceptivo	307,500	937,500	-,744	,457
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	150,000	360,000	-2,742	,006
Cog_AprendizajeSerialVisual	225,500	631,500	-1,149	,251
Cog_AtenciónSostenida	173,500	383,500	-2,775	,006
Cog_AtenciónDividida	101,500	272,500	-2,913	,004
Cog_SecuenciaciónMotora	198,000	388,000	-2,214	,027
Cog_Planificación	215,500	491,500	-,857	,391
Cog_FluidezNoVerbal	187,000	418,000	-1,665	,096
Cog_LecturaDecodificación	268,500	829,500	-1,129	,259
Cog_LecturaComprensión	192,500	492,500	-,869	,385
Cog_AritméticaProblemas	237,000	447,000	-,299	,765

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/6=0,008 (corrección de Bonferoni)

Tabla D-9. Comparación entre los grupos NF1 Con TDAH y Control Con TDAH
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	264,500	760,500	-1,382	,167
Cog_MT	157,000	347,000	-2,226	,026
Cog_VP	290,000	480,000	-,090	,928
Cog_Motricidad_Dominante	297,000	793,000	-,794	,427
Cog_CoordinaciónVisomotora	212,500	402,500	-1,329	,184
Cog_AtenciónVisual	292,500	788,500	-,341	,733

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CierreGestáltico	139,500	635,500	-3,292	,001
Cog_OrientacionLíneas	96,000	306,000	-2,457	,014
Cog_PraxiasVisoconstructivas	184,000	535,000	-1,684	,092
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	196,000	692,000	-2,207	,027
Cog_VocabularioReceptivo	260,500	756,500	-,956	,339
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	184,000	394,000	-2,024	,043
Cog_AprendizajeSerialVisual	207,000	613,000	-1,538	,124
Cog_AtenciónSostenida	272,500	482,500	-,728	,467
Cog_AtenciónDividida	136,000	307,000	-1,288	,198
Cog_SecuenciaciónMotora	265,500	455,500	-,590	,555
Cog_Planificación	106,000	226,000	-1,841	,066
Cog_FluidezNoVerbal	244,000	475,000	-,621	,535
Cog_LecturaDecodificación	252,000	687,000	-,773	,439
Cog_LecturaComprensión	193,500	469,500	-,633	,527
Cog_AritméticaProblemas	268,000	478,000	-,043	,966

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/6=0,008 (corrección de Bonferoni)

ANEXO E.

Tablas y figuras relacionadas con el apartado: **3.4. Comparaciones de los grupos NF1 Inatento y NF1 Combinado**

Tabla E-1. Estadísticos descriptivos de los grupos NF1 Inatento, NF1 Combinado y Control Sin TDAH

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_CIT	NF1 Inatento	13	-,45	1,02	-1,73	1,87
	NF1 Combinado	18	-,57	1,05	-3,27	1,73
	Control Sin TDAH	29	,55	,55	-,53	1,53
Cog_CV	NF1 Inatento	12	,32	1,00	-1,13	2,60
	NF1 Combinado	15	,11	1,31	-2,33	2,80
	Control Sin TDAH	0
Cog_RP	NF1 Inatento	12	-,67	1,32	-2,86	1,60
	NF1 Combinado	15	-,47	1,12	-2,87	1,33
	Control Sin TDAH	0
Cog_MT	NF1 Inatento	12	-,39	,81	-1,87	1,07
	NF1 Combinado	15	-,17	1,20	-3,33	1,47
	Control Sin TDAH	0
Cog_VP	NF1 Inatento	13	-,40	,87	-2,00	,67
	NF1 Combinado	18	-,67	,72	-2,53	,47
	Control Sin TDAH	0
Cog_Motricidad_Dominante	NF1 Inatento	13	-,96	1,32	-3,13	1,27
	NF1 Combinado	18	-,47	1,21	-3,20	1,47

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_Motricidad_NoDominante	Control Sin TDAH	27	,34	,48	-,56	1,10
	NF1 Inatento	13	-,45	1,21	-2,40	2,00
	NF1 Combinado	18	-,36	,83	-1,93	1,33
Cog_CoordinaciónVisomotora	Control Sin TDAH	27	,13	,50	-,70	,95
	NF1 Inatento	13	-,46	1,89	-2,73	3,60
	NF1 Combinado	16	,21	,92	-2,27	1,47
Cog_AtenciónVisual	Control Sin TDAH	29	,41	,47	-,89	1,29
	NF1 Inatento	13	-,18	1,04	-2,00	1,33
	NF1 Combinado	18	-,30	,88	-1,66	1,33
Cog_CierreGestáltico	Control Sin TDAH	29	,35	,67	-1,33	1,66
	NF1 Inatento	13	-,70	1,31	-3,20	1,67
	NF1 Combinado	18	-,47	1,07	-3,40	1,20
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	Control Sin TDAH	29	,26	,71	-1,00	1,60
	NF1 Inatento	13	-,93	,80	-2,27	,27
	NF1 Combinado	18	-,83	,71	-2,07	,13
Cog_OrientacionLíneas	Control Sin TDAH	29	-,31	1,27	-2,70	3,60
	NF1 Inatento	10	-1,49	1,90	-4,93	2,04
	NF1 Combinado	10	-1,01	1,99	-4,21	1,63
Cog_ReconocimientoFacial	Control Sin TDAH	26	,63	,92	-1,35	2,48
	NF1 Inatento	10	,01	1,28	-1,63	2,66
	NF1 Combinado	10	,49	1,07	-1,11	2,00
Cog_PraxiasVisoconstructivas	Control Sin TDAH	25	,32	,75	-1,01	1,70
	NF1 Inatento	11	-1,26	2,00	-5,65	1,96
	NF1 Combinado	15	-,96	1,28	-2,87	1,31

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máy.
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	Control Sin TDAH	29	,26	,84	-1,20	1,83
	NF1 Inatento	13	-1,00	,96	-2,33	1,00
	NF1 Combinado	18	-,45	1,11	-2,33	1,60
	Control Sin TDAH	29	,66	,77	-1,00	3,00
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	NF1 Inatento	13	,43	,75	-1,00	1,66
	NF1 Combinado	18	-,02	1,24	-1,66	3,00
	Control Sin TDAH	29	,16	,70	-1,60	1,66
Cog_VocabularioReceptivo	NF1 Inatento	13	-,57	,92	-1,80	1,93
	NF1 Combinado	18	-,21	,75	-2,13	,66
	Control Sin TDAH	29	1,37	,81	-,53	2,60
Cog_ComprensiónGramatical	NF1 Inatento	13	,01	,91	-2,35	1,10
	NF1 Combinado	18	,28	,96	-1,57	1,70
	Control Sin TDAH	29	,22	,75	-1,43	1,90
Cog_Denominación	NF1 Inatento	13	,78	1,12	-,60	3,20
	NF1 Combinado	18	,71	1,54	-3,40	2,60
	Control Sin TDAH	29	1,21	,78	-,40	2,47
Cog_FluidezVerbalFonética	NF1 Inatento	11	,23	1,67	-2,29	2,64
	NF1 Combinado	15	,27	1,55	-2,40	3,50
	Control Sin TDAH	27	,26	1,48	-2,48	3,70
Cog_FluidezVerbalSemántica	NF1 Inatento	13	,44	1,60	-2,00	2,62
	NF1 Combinado	17	1,14	1,31	-,63	3,10
	Control Sin TDAH	28	1,04	1,17	-,90	4,63
Cog_MemoriaFrases	NF1 Inatento	13	-,40	,60	-1,40	,60
	NF1 Combinado	18	-,18	,67	-1,47	1,13

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_AprendizajeSerialVerbal	Control Sin TDAH	29	,13	,86	-1,40	1,86
	NF1 Inatento	13	,04	1,60	-2,00	3,33
	NF1 Combinado	15	-,02	1,06	-1,66	2,00
	Control Sin TDAH	28	,42	,92	-1,60	2,66
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	NF1 Inatento	13	,62	,56	-,86	1,33
	NF1 Combinado	15	,67	,49	-,33	1,33
	Control Sin TDAH	28	,55	1,00	-1,86	2,66
Cog_MemoriaFacial	NF1 Inatento	13	-,49	1,09	-2,00	1,33
	NF1 Combinado	15	-,54	,70	-1,33	1,00
	Control Sin TDAH	0
Cog_AprendizajeSerialVisual	NF1 Inatento	13	-,77	,86	-2,33	,33
	NF1 Combinado	15	-,51	,66	-1,66	,66
	Control Sin TDAH	28	,28	1,01	-1,66	2,66
Cog_RecuerdoVisualDemorado	NF1 Inatento	13	-,41	,76	-2,33	,66
	NF1 Combinado	15	,07	,38	-,66	,66
	Control Sin TDAH	29	,12	,48	-1,30	,66
Cog_AtenciónSostenida	NF1 Inatento	13	-,56	1,07	-3,00	,66
	NF1 Combinado	18	-1,07	,69	-3,00	,00
	Control Sin TDAH	29	,42	,83	-1,00	2,33
Cog_AtenciónDividida	NF1 Inatento	10	-,95	,65	-2,09	,10
	NF1 Combinado	10	-,29	,79	-2,00	,90
	Control Sin TDAH	26	-,24	,53	-1,18	,54
Cog_AtenciónSelectiva	NF1 Inatento	13	-,38	,63	-1,33	,66
	NF1 Combinado	18	-,35	,76	-1,66	1,33

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_SecuenciaciónMotora	Control Sin TDAH	27	-,06	,60	-1,20	1,00
	NF1 Inatento	13	-,31	,60	-1,66	,66
	NF1 Combinado	18	-,06	,77	-1,66	1,33
	Control Sin TDAH	29	,41	,92	-1,66	2,33
Cog_Planificación	NF1 Inatento	7	-2,10	1,02	-3,00	-,40
	NF1 Combinado	8	-1,67	1,08	-3,00	-,20
	Control Sin TDAH	27	,51	,67	-1,00	2,00
Cog_ResistenciaInterferencia	NF1 Inatento	10	-,68	,75	-1,72	,64
	NF1 Combinado	10	,33	,98	-,97	1,88
	Control Sin TDAH	25	-,15	,64	-1,35	1,40
Cog_FluidezNoVerbal	NF1 Inatento	11	-,43	,92	-1,96	1,26
	NF1 Combinado	15	-,73	1,21	-2,94	1,73
	Control Sin TDAH	24	,34	,87	-1,50	1,78
Cog_Flexibilidad	NF1 Inatento	7	-1,58	,96	-3,00	-,47
	NF1 Combinado	8	-1,46	1,19	-3,00	,20
	Control Sin TDAH	0
Cog_LecturaDecodificación	NF1 Inatento	13	-,03	1,31	-2,27	2,00
	NF1 Combinado	16	,00	,99	-1,47	2,00
	Control Sin TDAH	29	,81	,57	-,60	2,26
Cog_LecturaComprensión	NF1 Inatento	10	,11	,65	-,73	1,13
	NF1 Combinado	13	,23	1,03	-1,13	2,13
	Control Sin TDAH	26	,81	,45	-,33	1,53
Cog_EscrituraDictado	NF1 Inatento	13	,01	1,10	-1,60	1,87
	NF1 Combinado	16	,17	1,35	-2,33	2,47

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_AritméticaProblemas	Control Sin TDAH	28	,50	,50	-,26	1,60
	NF1 Inatento	12	-,67	1,32	-2,33	1,66
	NF1 Combinado	15	-,27	1,03	-2,66	1,66
	Control Sin TDAH	29	,36	,78	-,66	2,60

Figura E-1. Diagrama de caja y bigotes para el CIT de los Grupos NF1 Inatento, NF1 Combinado y Control Sin TDAH

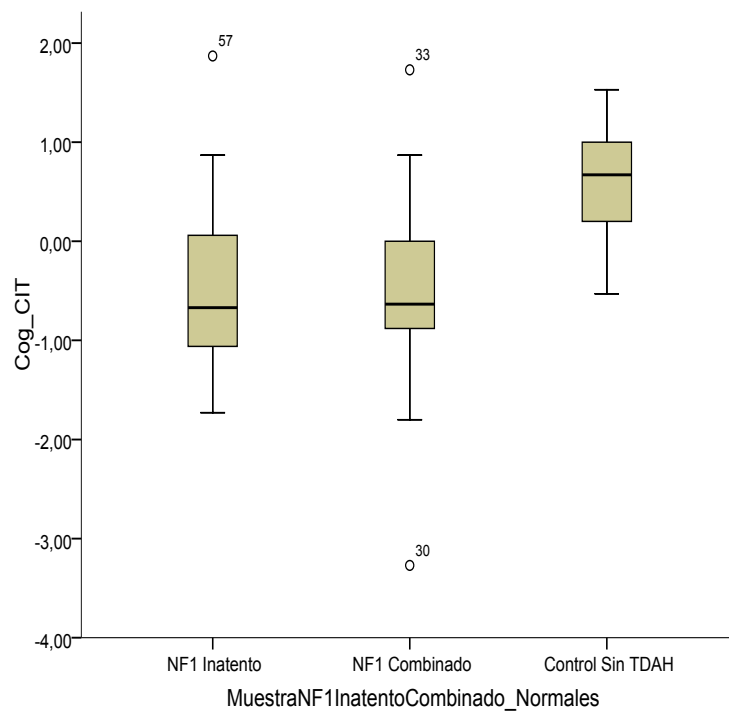


Tabla E-2. Intervalos de confianza para la media: Grupos NF1 Inatento y NF1 Combinado ⁽¹⁾

VD	SUB-GRUPO NF1 Con TDAH	n	M	SD	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Cog_CIT	Inatento	13	-,45	1,02	,28	-1,06	,17
	Combinado	18	-,57	1,05	,25	-1,09	-,05
Cog_CV	Inatento	12	,32	1,00	,29	-,31	,96
	Combinado	15	,11	1,31	,34	-,61	,83
Cog_RP	Inatento	12	-,67	1,32	,38	-1,51	,17
	Combinado	15	-,47	1,12	,29	-1,09	,15
Cog_MT	Inatento	12	-,39	,81	,23	-,91	,13
	Combinado	15	-,17	1,20	,31	-,83	,50
Cog_VP	Inatento	13	-,40	,87	,24	-,92	,13
	Combinado	18	-,67	,72	,17	-1,03	-,31
Cog_Motricidad_Dominante	Inatento	13	-,96	1,32	,37	-1,76	-,16
	Combinado	18	-,47	1,21	,29	-1,07	,14
Cog_Motricidad_NoDominante	Inatento	13	-,45	1,21	,34	-1,18	,28
	Combinado	18	-,36	,83	,20	-,77	,06
Cog_CoordinaciónVisomotora	Inatento	13	-,46	1,89	,52	-1,60	,68
	Combinado	16	,21	,92	,23	-,28	,70
Cog_AtenciónVisual	Inatento	13	-,18	1,04	,29	-,81	,45
	Combinado	18	-,30	,88	,21	-,73	,14
Cog_CierreGestáltico	Inatento	13	-,70	1,31	,36	-1,49	,09

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	SUB-GRUPO NF1 Con TDAH	n	M	SD	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
	Combinado	18	-,47	1,07	,25	-1,01	,06
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	Inatento	13	-,93	,80	,22	-1,41	-,44
	Combinado	18	-,83	,71	,17	-1,18	-,47
Cog_OrientacionLíneas	Inatento	10	-1,49	1,90	,60	-2,85	-,14
	Combinado	10	-1,01	1,99	,63	-2,43	,42
Cog_ReconocimientoFacial	Inatento	10	,01	1,28	,41	-,90	,93
	Combinado	10	,49	1,07	,34	-,28	1,25
Cog_PraxiasVisoconstructivas	Inatento	11	-1,26	2,00	,60	-2,61	,09
	Combinado	15	-,96	1,28	,33	-1,67	-,25
Cog_RazonamientoAbstracto NoVerbal	Inatento	13	-1,00	,96	,27	-1,58	-,42
	Combinado	18	-,45	1,11	,26	-1,00	,10
Cog_RazonamientoAbstracto Verbal	Inatento	13	,43	,75	,21	-,02	,89
	Combinado	18	-,02	1,24	,29	-,63	,59
Cog_VocabularioReceptivo	Inatento	13	-,57	,92	,26	-1,13	-,01
	Combinado	18	-,21	,75	,18	-,59	,16
Cog_ComprensiónGramatical	Inatento	13	,01	,91	,25	-,54	,56
	Combinado	18	,28	,96	,23	-,19	,76
Cog_Denominación	Inatento	13	,78	1,12	,31	,11	1,46
	Combinado	18	,71	1,54	,36	-,05	1,48
Cog_FluidezVerbalFonética	Inatento	11	,23	1,67	,50	-,90	1,35
	Combinado	15	,27	1,55	,40	-,59	1,13
Cog_FluidezVerbalSemántica	Inatento	13	,44	1,60	,44	-,52	1,41

VD	SUB-GRUPO NF1 Con TDAH	n	M	SD	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
	Combinado	17	1,14	1,31	,32	,46	1,81
Cog_MemoriaFrases	Inatento	13	-,40	,60	,17	-,77	-,04
	Combinado	18	-,18	,67	,16	-,51	,16
Cog_AprendizajeSerialVerbal	Inatento	13	,04	1,60	,44	-,93	1,00
	Combinado	15	-,02	1,06	,27	-,61	,57
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	Inatento	13	,62	,56	,16	,29	,96
	Combinado	15	,67	,49	,13	,40	,94
Cog_MemoriaFacial	Inatento	13	-,49	1,09	,30	-1,15	,18
	Combinado	15	-,54	,70	,18	-,93	-,15
Cog_AprendizajeSerialVisual	Inatento	13	-,77	,86	,24	-1,29	-,25
	Combinado	15	-,51	,66	,17	-,88	-,14
Cog_RecuerdoVisualDemorado	Inatento	13	-,41	,76	,21	-,87	,05
	Combinado	15	,07	,38	,10	-,14	,28
Cog_AtenciónSostenida	Inatento	13	-,56	1,07	,30	-1,21	,09
	Combinado	18	-1,07	,69	,16	-1,41	-,72
Cog_AtenciónDividida	Inatento	10	-,95	,65	,20	-1,41	-,48
	Combinado	10	-,29	,79	,25	-,86	,27
Cog_AtenciónSelectiva	Inatento	13	-,38	,63	,18	-,77	,00
	Combinado	18	-,35	,76	,18	-,73	,03
Cog_SecuenciaciónMotora	Inatento	13	-,31	,60	,17	-,67	,05
	Combinado	18	-,06	,77	,18	-,44	,33
Cog_Planificación	Inatento	7	-2,10	1,02	,39	-3,05	-1,16

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	SUB-GRUPO NF1 Con TDAH	n	M	SD	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
	Combinado	8	-1,67	1,08	,38	-2,58	-,77
Cog_ResistenciaInterferencia	Inatento	10	-,68	,75	,24	-1,22	-,14
	Combinado	10	,33	,98	,31	-,37	1,03
Cog_FluidezNoVerbal	Inatento	11	-,43	,92	,28	-1,05	,20
	Combinado	15	-,73	1,21	,31	-1,40	-,06
Cog_Flexibilidad	Inatento	7	-1,58	,96	,36	-2,47	-,69
	Combinado	8	-1,46	1,19	,42	-2,45	-,46
Cog_LecturaDecodificación	Inatento	13	-,03	1,31	,36	-,82	,76
	Combinado	16	,00	,99	,25	-,53	,53
Cog_LecturaComprensión	Inatento	10	,11	,65	,21	-,35	,58
	Combinado	13	,23	1,03	,29	-,40	,85
Cog_EscrituraDictado	Inatento	13	,01	1,10	,30	-,65	,67
	Combinado	16	,17	1,35	,34	-,55	,89
Cog_AritméticaProblemas	Inatento	12	-,67	1,32	,38	-1,51	,17
	Combinado	15	-,27	1,03	,27	-,84	,30

⁽¹⁾ Cálculo del intervalo de confianza basado en la distribución t-Student

Tabla E-3. Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre los grupos NF1 Inatento, NF1 Combinado y Control Sin TDAH ⁽¹⁾

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_CIT	21,200	2	,000
Cog_CV	,101	1	,751
Cog_RP	,573	1	,449
Cog_MT	,782	1	,377
Cog_VP	2,265	1	,132
Cog_Motricidad_Dominante	12,940	2	,002
Cog_Motricidad_NoDominante	7,071	2	,029
Cog_CoordinaciónVisomotora	6,731	2	,035
Cog_AtenciónVisual	7,800	2	,020
Cog_CierreGestáltico	9,245	2	,010
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	2,395	2	,302
Cog_OrientacionLíneas	13,962	2	,001
Cog_ReconocimientoFacial	1,578	2	,454
Cog_PraxiasVisoconstructivas	13,510	2	,001
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	23,166	2	,000
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	3,697	2	,157
Cog_VocabularioReceptivo	33,448	2	,000
Cog_ComprensiónGramatical	,622	2	,733
Cog_Denominación	2,587	2	,274
Cog_FluidezVerbalFonética	,056	2	,973
Cog_FluidezVerbalSemántica	2,024	2	,363
Cog_MemoriaFrases	4,002	2	,135

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_AprendizajeSerialVerbal	3,722	2	,156
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	,295	2	,863
Cog_MemoriaFacial	,000	1	1,000
Cog_AprendizajeSerialVisual	12,632	2	,002
Cog_RecuerdoVisualDemorado	7,116	2	,029
Cog_AtenciónSostenida	26,306	2	,000
Cog_AtenciónDividida	8,755	2	,013
Cog_AtenciónSelectiva	3,389	2	,184
Cog_SecuenciaciónMotora	7,959	2	,019
Cog_Planificación	26,487	2	,000
Cog_ResistenciaInterferencia	6,439	2	,040
Cog_FluidezNoVerbal	10,327	2	,006
Cog_Flexibilidad	,031	1	,861
Cog_LecturaDecodificación	11,168	2	,004
Cog_LecturaComprensión	8,073	2	,018
Cog_EscrituraDictado	2,373	2	,305
Cog_AritméticaProblemas	7,405	2	,025

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Tabla E-4. Comparación entre los grupos NF1 Inatento y NF1 Combinado
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	116,000	287,000	-,040	,968
Cog_Motricidad_Dominante	92,000	183,000	-1,002	,317
Cog_Motricidad_NoDominante	115,500	206,500	-,060	,952

Anexos

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CoordinaciónVisomotora	63,000	154,000	-1,799	,072
Cog_AtenciónVisual	108,000	279,000	-,363	,717
Cog_CierreGestáltico	97,500	188,500	-,781	,435
Cog_OrientacionLíneas	41,000	96,000	-,681	,496
Cog_PraxiasVisoconstructivas	78,000	144,000	-,234	,815
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	82,000	173,000	-1,409	,159
Cog_VocabularioReceptivo	71,000	162,000	-1,842	,065
Cog_AprendizajeSerialVisual	81,500	172,500	-,744	,457
Cog_RecuerdoVisualDemorado	55,500	146,500	-1,986	,047
Cog_AtenciónSostenida	65,500	236,500	-2,081	,037
Cog_AtenciónDividida	20,000	75,000	-2,273	,023
Cog_SecuenciaciónMotora	89,000	180,000	-1,157	,247
Cog_Planificación	21,000	49,000	-,825	,409
Cog_ResistenciaInterferencia	22,000	77,000	-2,117	,034
Cog_FluidezNoVerbal	69,000	189,000	-,701	,483
Cog_LecturaDecodificación	101,500	192,500	-,110	,913
Cog_LecturaComprensión	64,500	155,500	-,031	,975
Cog_AritméticaProblemas	70,000	148,000	-,979	,328

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/6=0,016 (corrección de Bonferoni)

Alteraciones cognitivas en la NF1

Tabla E-5. Comparación entre los grupos NF1 Inatento y Control Sin TDAH
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	64,500	155,500	-3,375	,001
Cog_Motricidad_Dominante	74,000	165,000	-2,932	,003
Cog_Motricidad_NoDominante	104,000	195,000	-2,065	,039
Cog_CoordinaciónVisomotora	94,000	185,000	-2,573	,010
Cog_AtenciónVisual	118,000	209,000	-1,928	,054
Cog_CierreGestáltico	99,000	190,000	-2,440	,015
Cog_OrientacionLineas	33,500	88,500	-3,410	,001
Cog_PraxiasVisoconstructivas	71,000	137,000	-2,681	,007
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	37,000	128,000	-4,150	,000
Cog_VocabularioReceptivo	27,000	118,000	-4,396	,000
Cog_AprendizajeSerialVisual	78,500	169,500	-2,915	,004
Cog_RecuerdoVisualDemorado	97,500	188,500	-2,514	,012
Cog_AtenciónSostenida	92,000	183,000	-2,639	,008
Cog_AtenciónDividida	49,000	104,000	-2,862	,004
Cog_SecuenciaciónMotora	95,000	186,000	-2,555	,011
Cog_Planificación	2,000	30,000	-3,957	,000
Cog_ResistenciaInterferencia	72,500	127,500	-1,917	,055
Cog_FluidezNoVerbal	72,000	138,000	-2,133	,033
Cog_LecturaDecodificación	107,500	198,500	-2,207	,027
Cog_LecturaComprensión	54,000	109,000	-2,689	,007
Cog_AritméticaProblemas	87,000	165,000	-2,497	,013

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/3=0,016 (corrección de Bonferoni)

Tabla E-6. Comparación entre los grupos NF1 Combinado y Control Sin TDAH
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. Asintót (bilateral)
Cog_CIT	74,000	245,000	-4,093	,000
Cog_Motricidad_Dominante	118,000	289,000	-2,899	,004
Cog_Motricidad_NoDominante	144,000	315,000	-2,294	,022
Cog_CoordinaciónVisomotora	207,500	343,500	-,581	,561
Cog_AtenciónVisual	145,000	316,000	-2,551	,011
Cog_CierreGestáltico	148,000	319,000	-2,478	,013
Cog_OrientacionLíneas	61,500	116,500	-2,420	,016
Cog_PraxiasVisoconstructivas	88,000	208,000	-3,207	,001
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	98,000	269,000	-3,592	,000
Cog_VocabularioReceptivo	37,000	208,000	-4,904	,000
Cog_AprendizajeSerialVisual	99,500	219,500	-2,832	,005
Cog_RecuerdoVisualDemorado	187,500	307,500	-,767	,443
Cog_AtenciónSostenida	36,000	207,000	-4,941	,000
Cog_AtenciónDividida	127,500	182,500	-,088	,930
Cog_SecuenciaciónMotora	177,500	348,500	-1,840	,066
Cog_Planificación	5,500	41,500	-4,042	,000
Cog_ResistenciaInterferencia	85,500	410,500	-1,443	,149
Cog_FluidezNoVerbal	77,500	197,500	-2,960	,003
Cog_LecturaDecodificación	99,000	235,000	-3,157	,002
Cog_LecturaComprensión	105,000	196,000	-1,910	,056
Cog_AritméticaProblemas	148,000	268,000	-1,725	,085

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/3=0,016 (corrección de Bonferroni)

ANEXO F.

Figuras relacionadas con el apartado: 3.5. Resumen de las comparaciones con el grupo Normativo

Figura F-1. Histograma Grupo NF1: Orientación de líneas

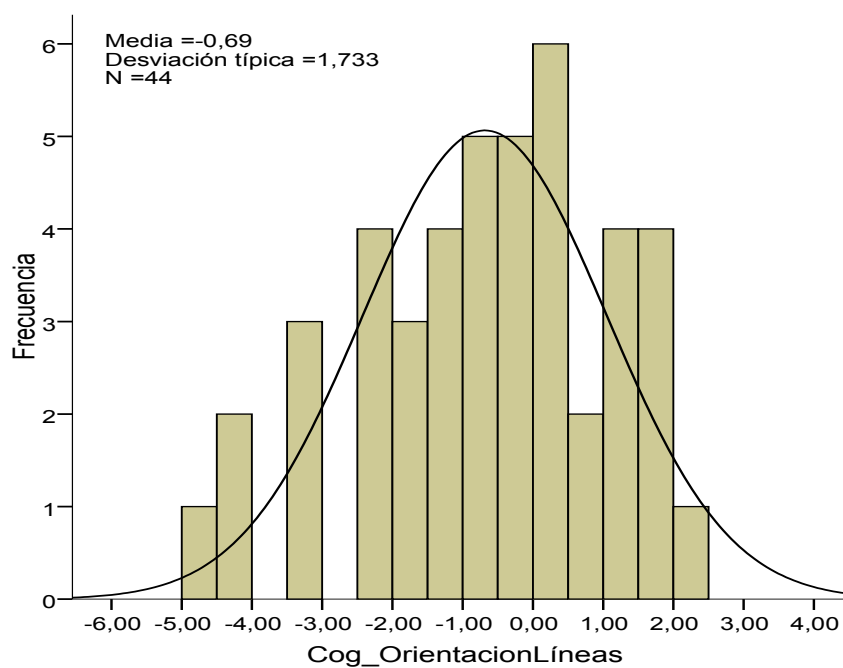


Figura F-2. Histograma Grupo NF1: Praxias visoconstructivas

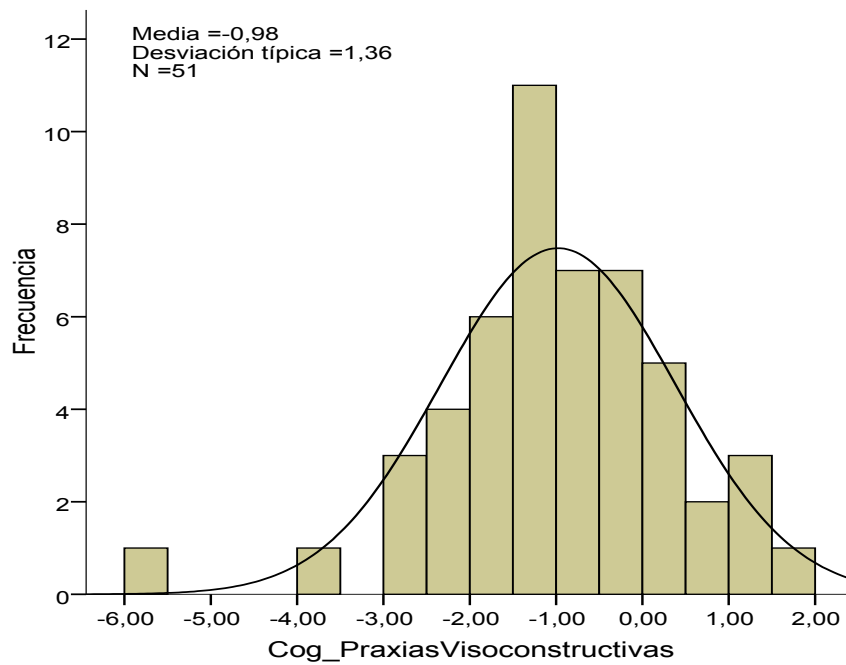


Figura F-3. Histograma Grupo NF1: Flexibilidad

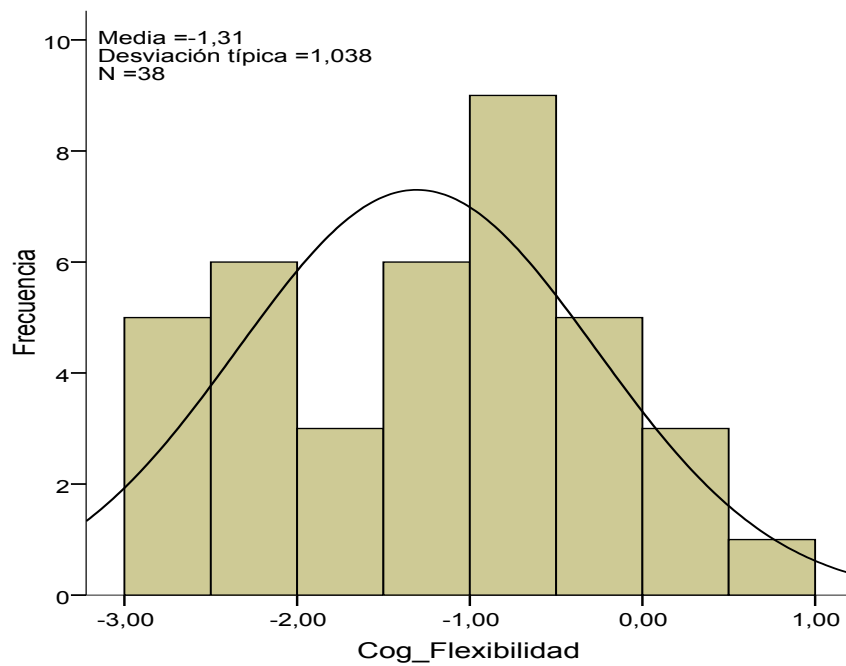


Figura F-4. Histograma Grupo NF1: Planificación

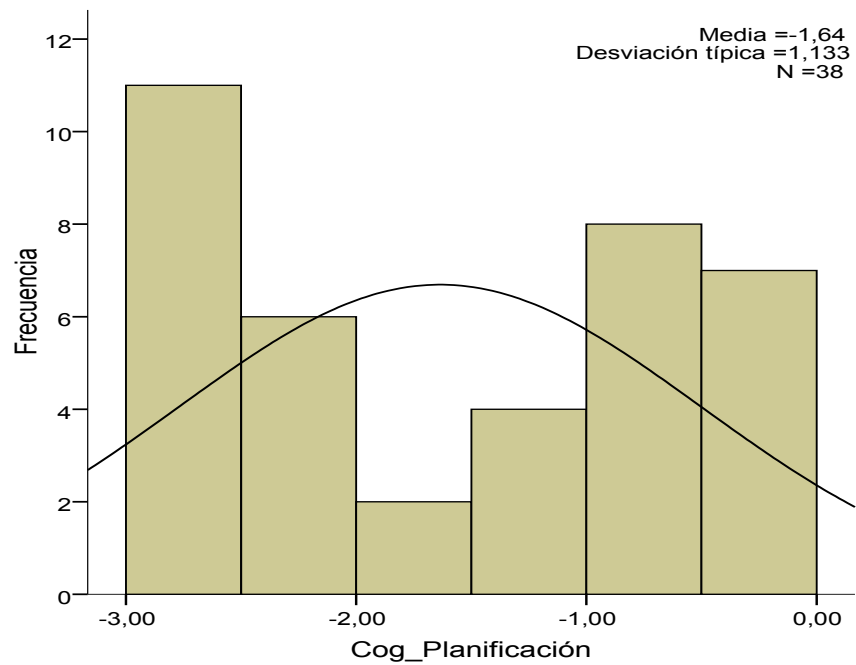


Figura F-5. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Razonamiento perceptivo

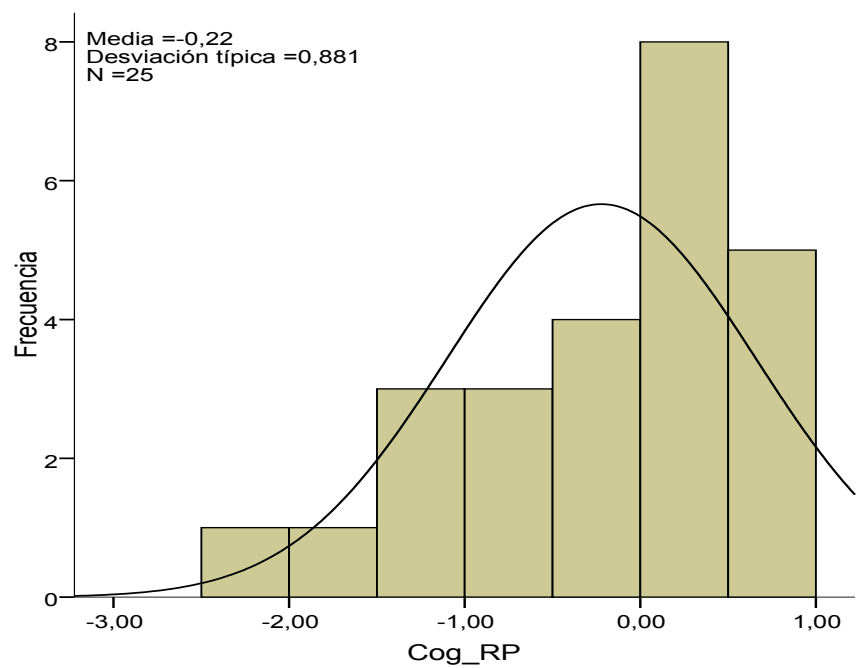


Figura F-6. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Razonamiento perceptivo

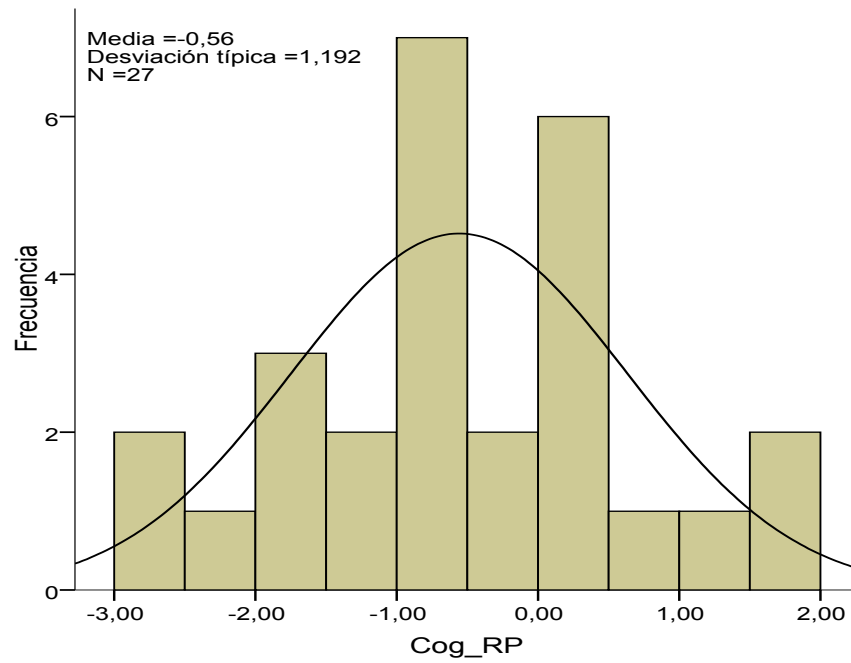


Figura F-7. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Motricidad dominante

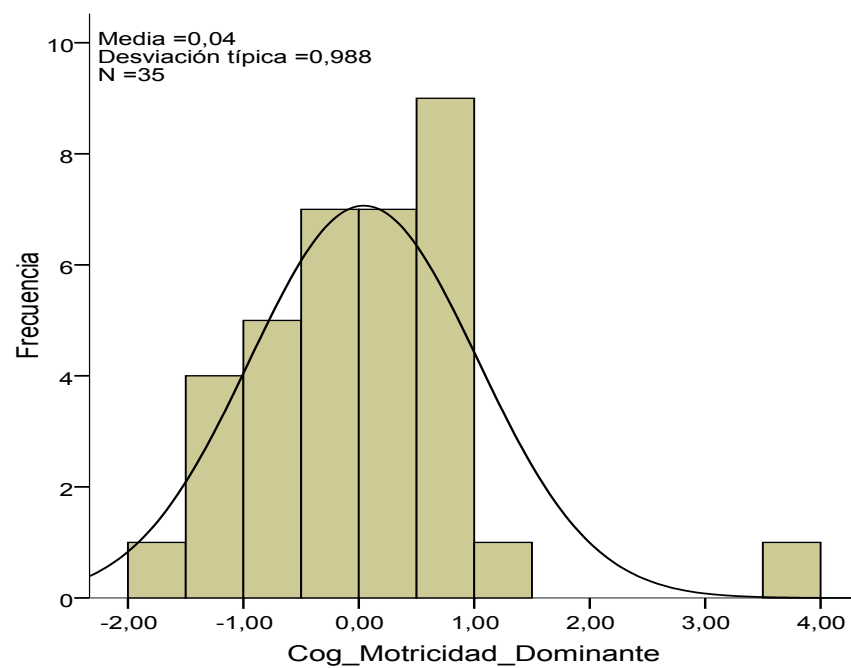


Figura F-8. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Motricidad dominante

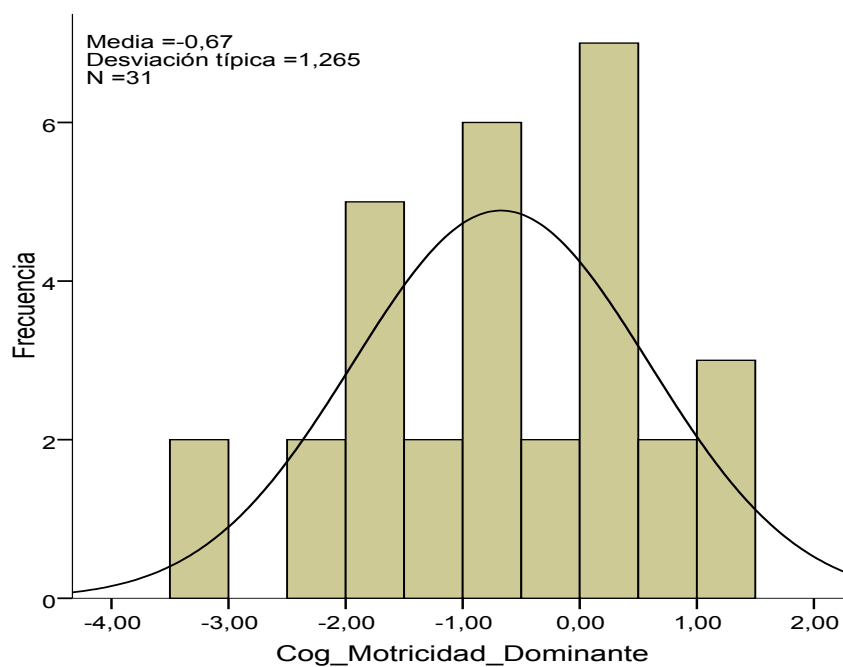


Figura F-9. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Procesamiento auditivo verbal

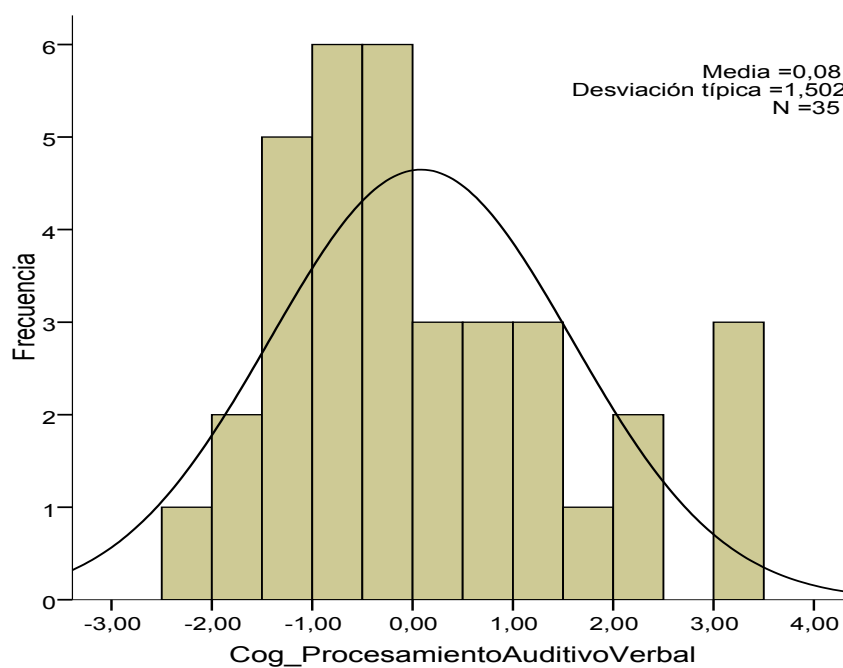


Figura F-10. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Procesamiento auditivo verbal

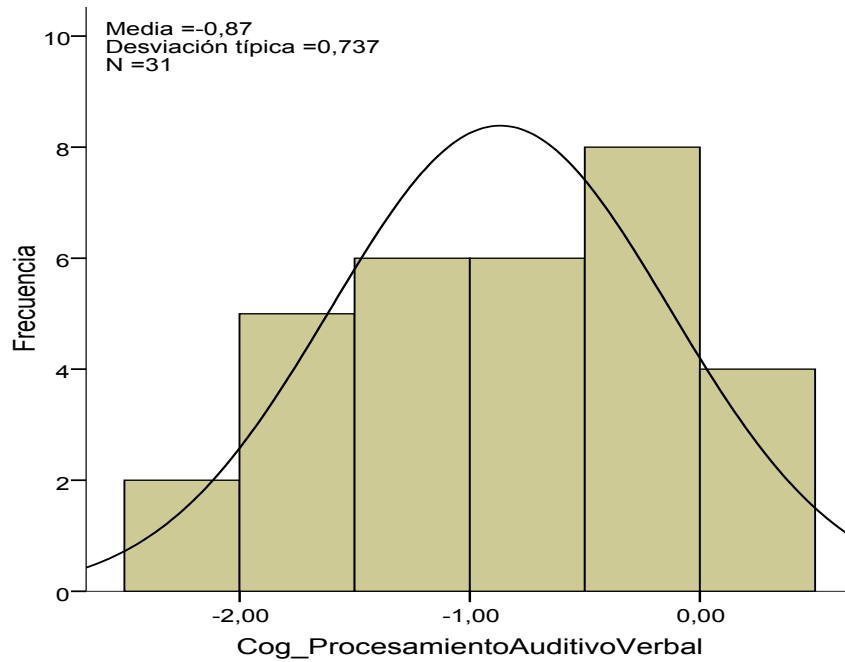


Figura F-11. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Orientación de líneas

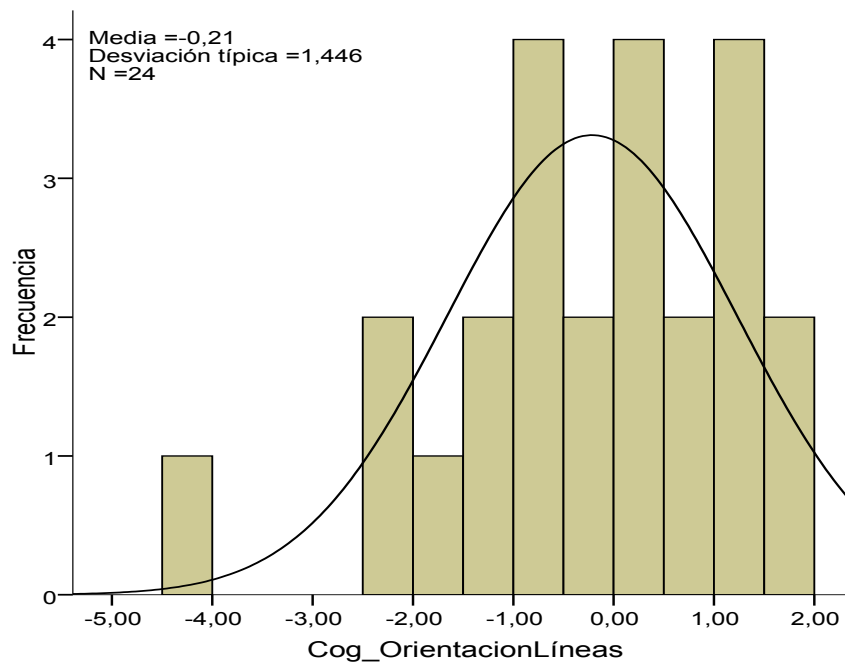


Figura F-12. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Orientación de líneas

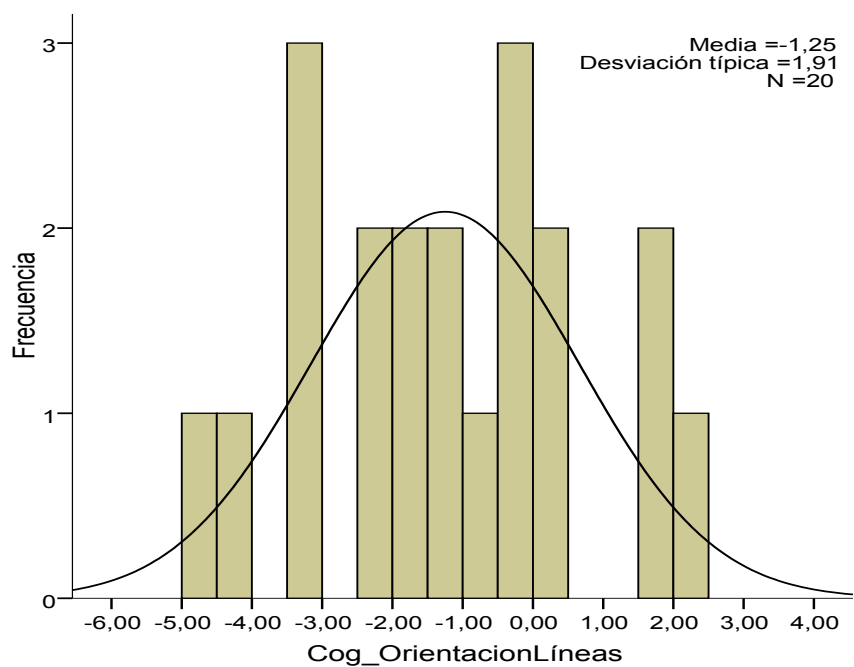


Figura F-13. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Praxias visoconstructivas

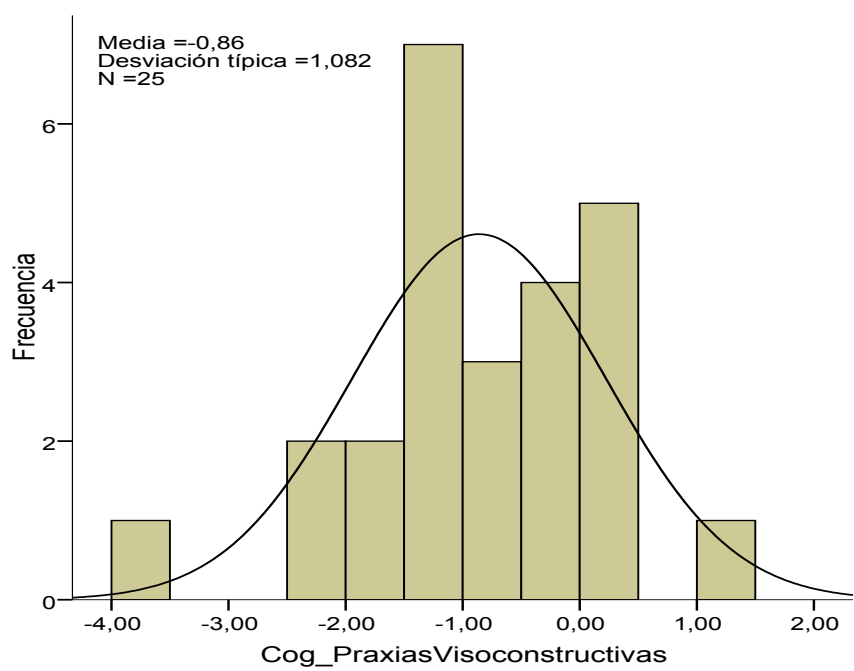


Figura F-14. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Praxias visoconstructivas

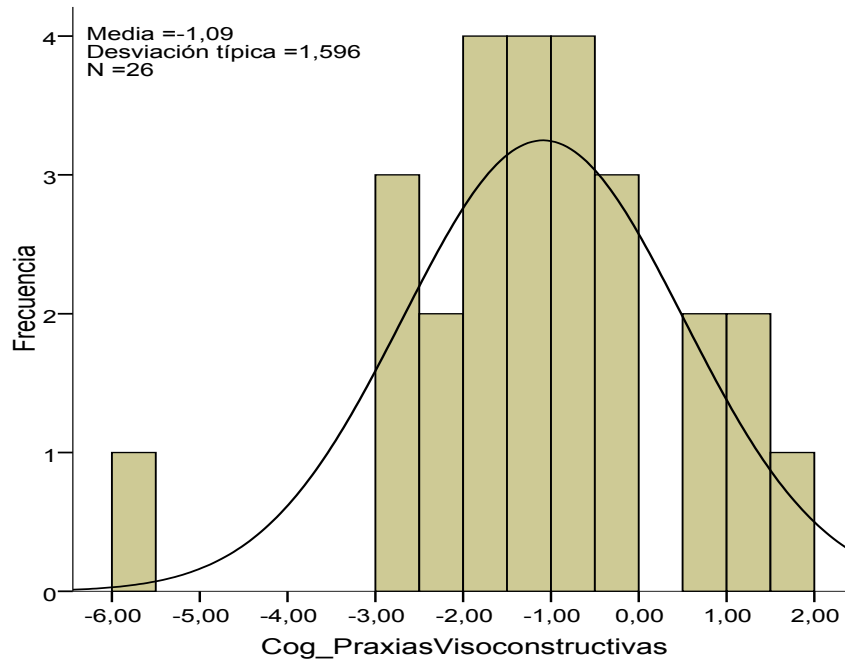


Figura F-15. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Razonamiento abstracto no verbal

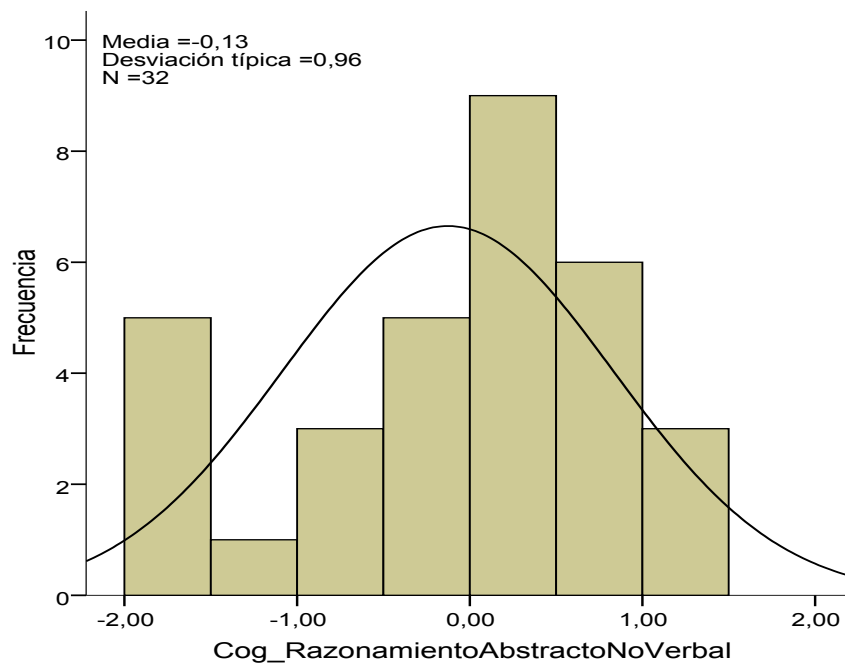


Figura F-16. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Razonamiento abstracto no verbal

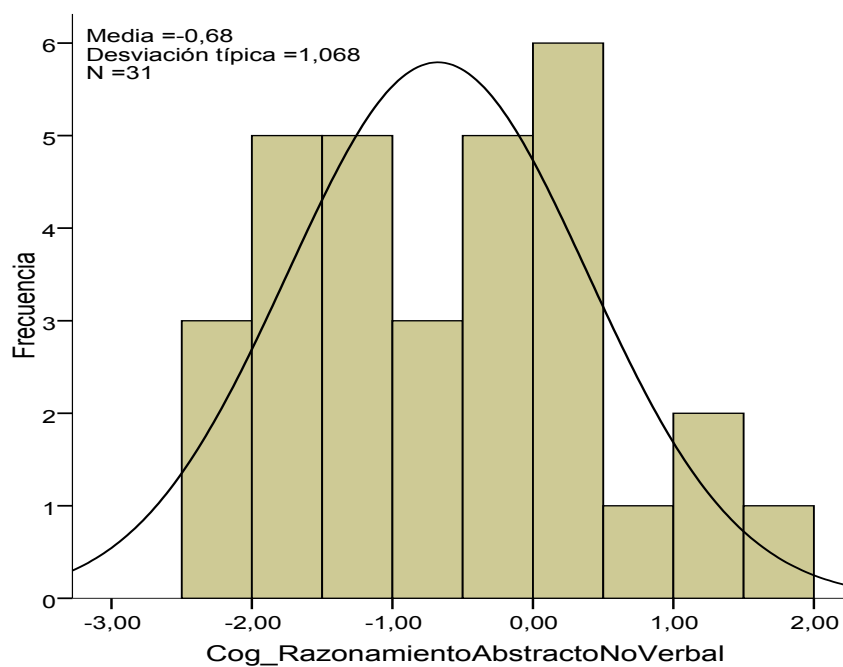


Figura F-17. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Atención sostenida

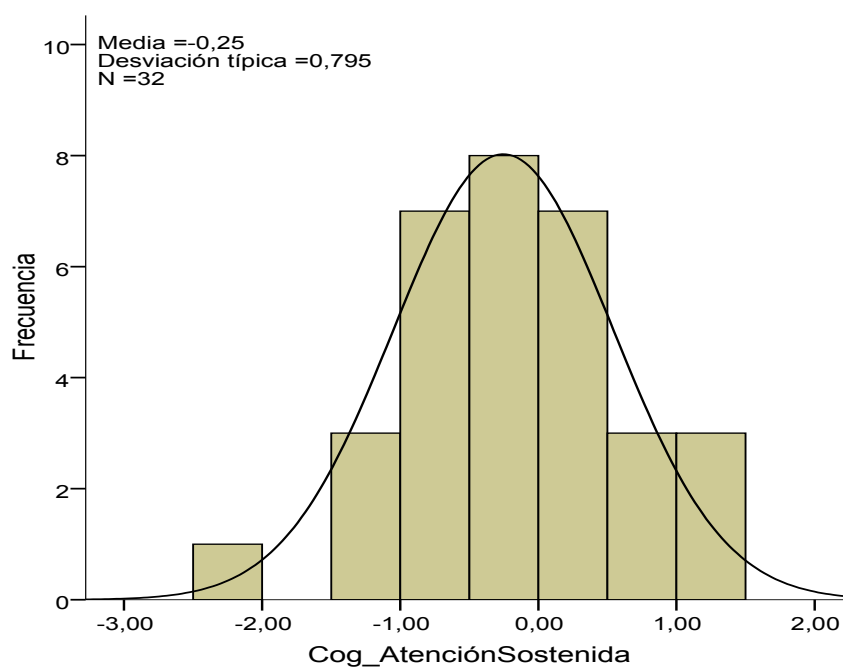


Figura F-18. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Atención sostenida

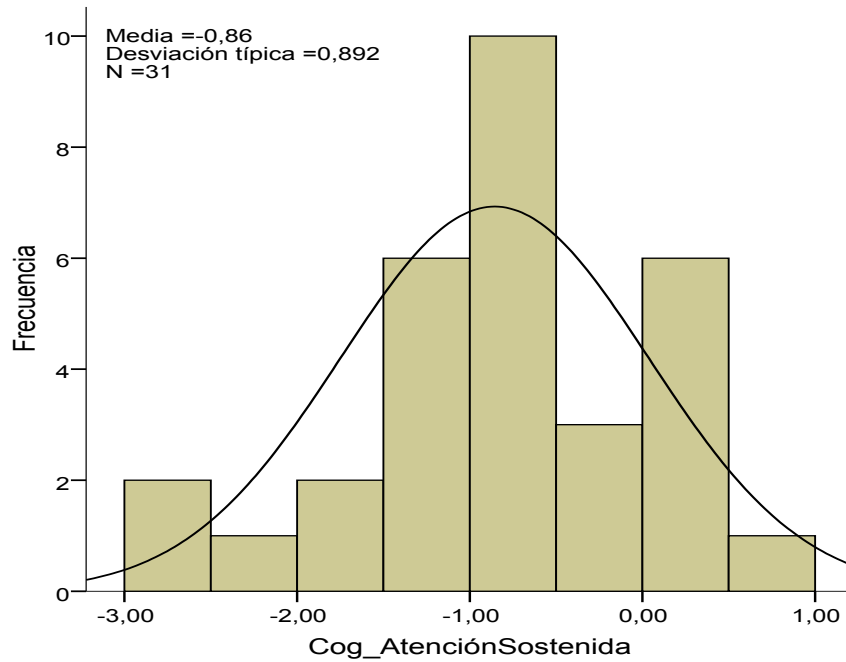


Figura F-19. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Fluidez no verbal

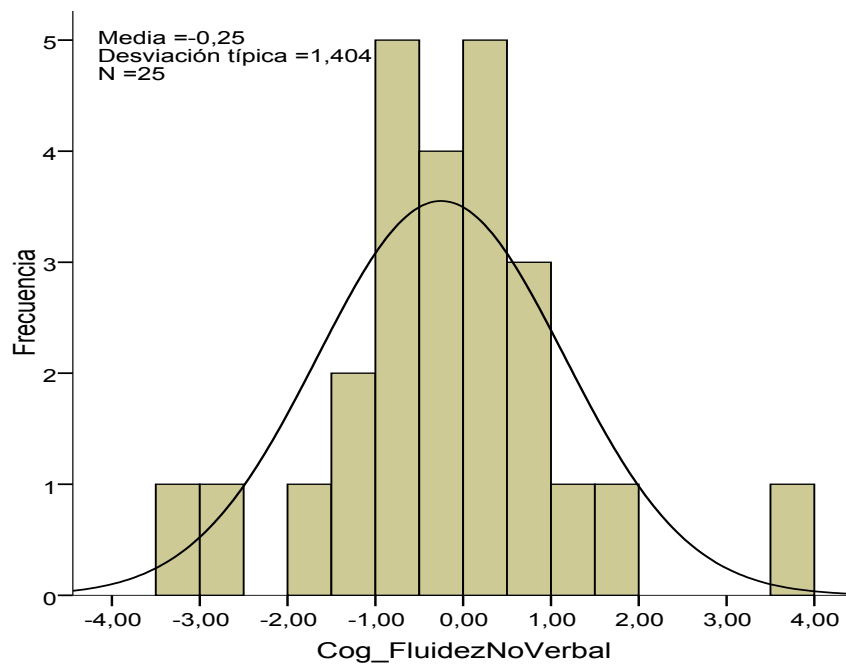


Figura F-20. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Fluidez no verbal

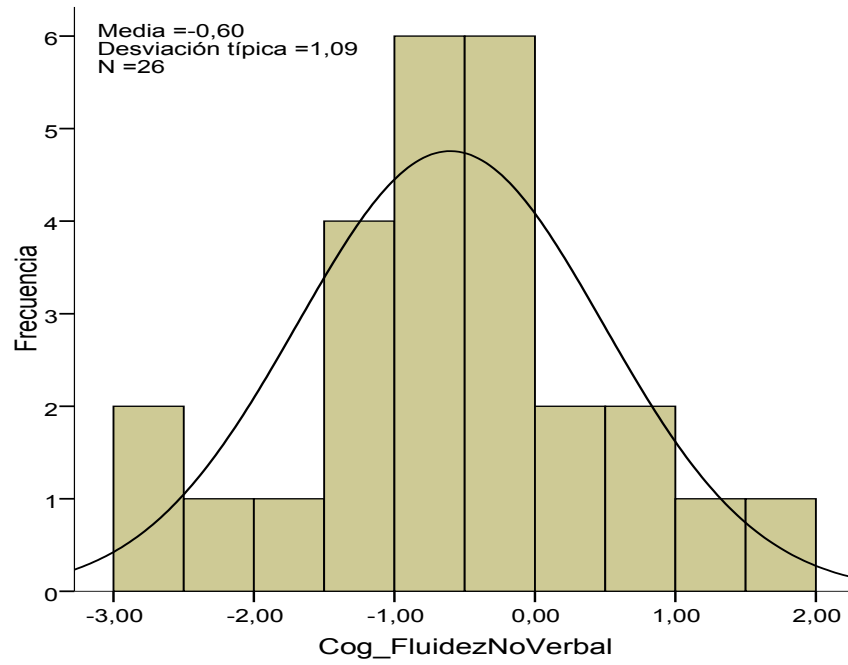


Figura F-21. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Flexibilidad

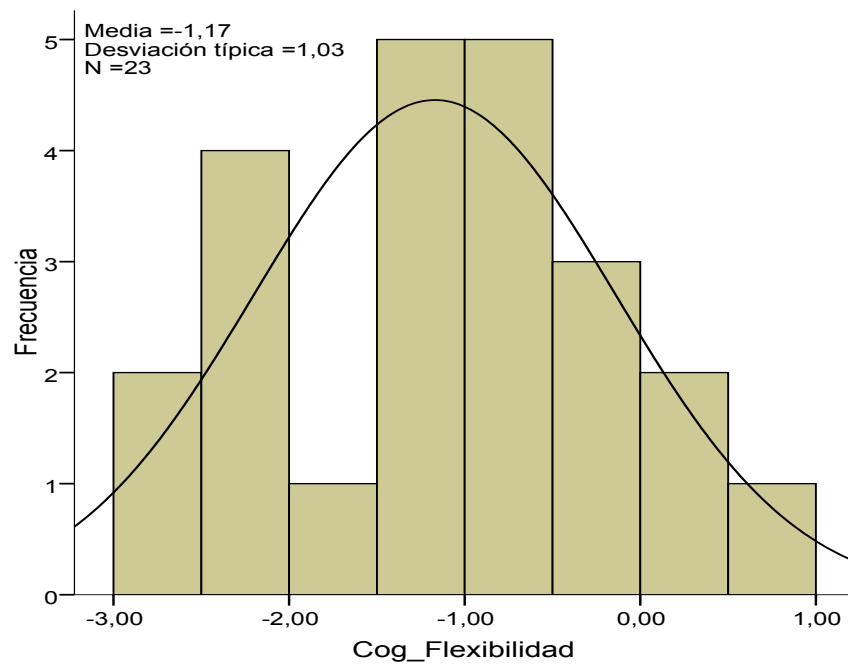


Figura F-22. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Flexibilidad

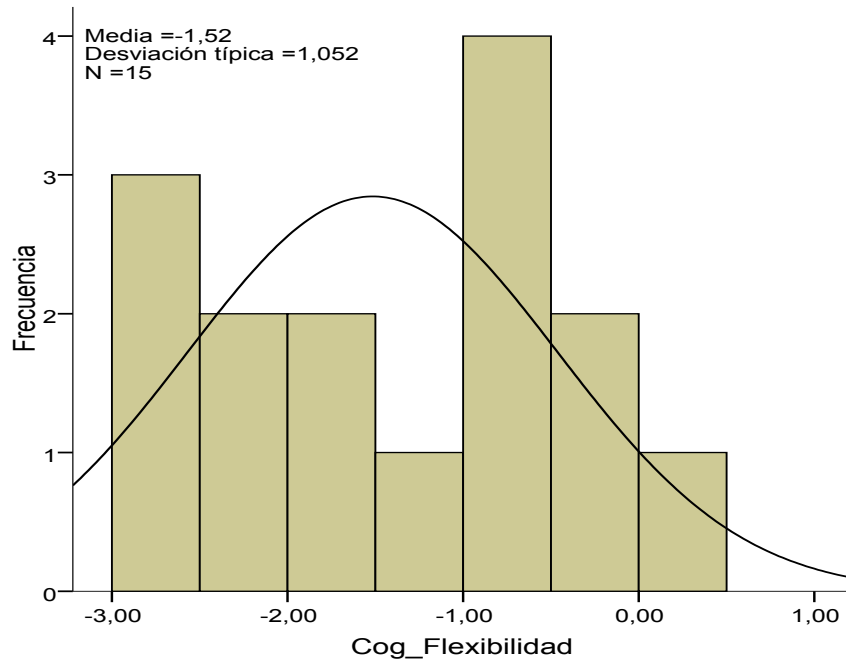


Figura F-23. Histograma Grupo NF1 Sin TDAH: Planificación

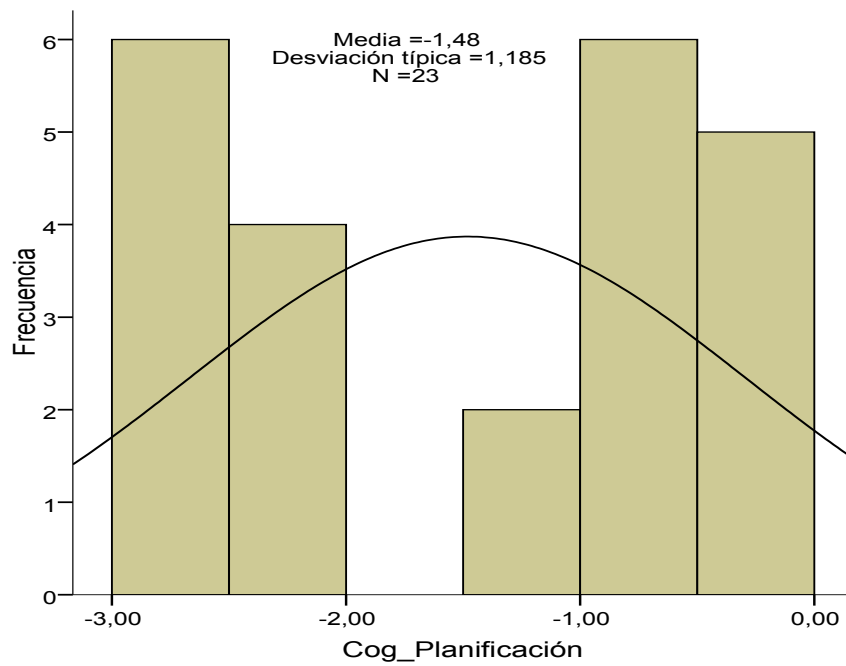
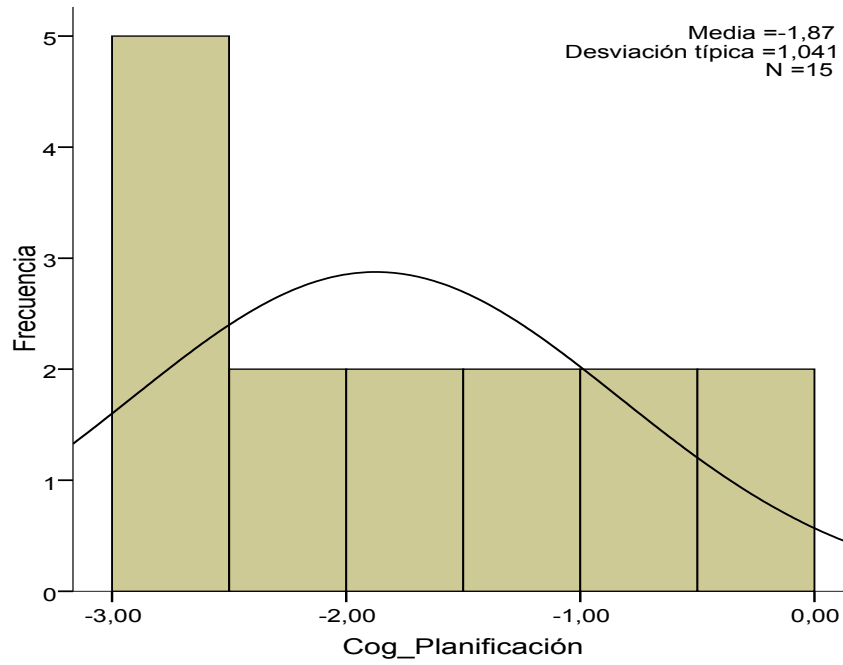


Figura F-24. Histograma Grupo NF1 Con TDAH: Planificación



ANEXO G.

Tablas relacionadas con el apartado: 3.7. Hiperseñales en secuencia T2.

Tabla G-1. Número de RMN

RMN	n	%
No	1	1,5
Sí	65	98,5
Total	66	100,0

Tabla G-2. Presencia de T2H

T2H	n	%
No	21	32,3
Sí	44	67,7
Total	65	100,0

Tabla G-3. Número de T2H

n	M	SD	Mín.	Máx.
65	4,60	4,18	0	19

Tabla G-4. Frecuencia del número de T2H

Nº T2H	n	%	% acumulado
0	21	32,3	32,3
1	1	1,5	33,8
2	1	1,5	35,4
3	1	1,5	36,9
4	8	12,3	49,2
5	7	10,8	60,0
6	6	9,2	69,2
7	3	4,6	73,8
8	8	12,3	86,2
9	3	4,6	90,8
11	2	3,1	93,8
12	2	3,1	96,9
13	1	1,5	98,5
19	1	1,5	100,0
Total	65	100,0	

Tabla G-5. T2H en Corteza

	n	%
No UBOs	21	32,3
UBOs T	23	35,4
UBOs Otro	21	32,3
Total	65	100,0

Tabla G-6. T2H en Hipocampo

	n	%
No UBOs	21	32,3
UBOs T	20	30,8
UBOs Otro	24	36,9
Total	65	100,0

Tabla G-7. T2H en Tálamo-Estriado

	n	%
No UBOs	21	32,3
UBOs T	23	35,4
UBOs Otro	21	32,3
Total	65	100,0

Tabla G-8. T2H en Tronco Encefálico

	n	%
No UBOs	21	32,3
UBOs T	31	47,7
UBOs Otro	13	20,0
Total	65	100,0

Alteraciones cognitivas en la NF1

Tabla G-9.

Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas de los sujetos NF1 que Sí presentan T2H y de los que No presentan T2H

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_CIT	No	21	-,19	1,09	-2,20	1,87
	Sí	43	-,24	,99	-3,27	1,73
Cog_CV	No	17	,41	1,26	-1,47	2,60
	Sí	34	,34	1,24	-2,33	3,13
Cog_RP	No	17	-,33	,97	-2,27	1,53
	Sí	34	-,42	1,13	-2,87	1,60
Cog_MT	No	17	,06	1,02	-1,40	2,20
	Sí	34	-,07	,99	-3,33	1,47
Cog_VP	No	19	-,45	,89	-2,00	1,13
	Sí	43	-,22	,81	-2,53	1,40
Cog_Motricidad_Dominante	No	21	-,49	,99	-2,26	1,00
	Sí	44	-,23	1,26	-3,20	3,67
Cog_Motricidad_NoDominante	No	21	-,10	,87	-2,40	1,33
	Sí	43	-,31	1,01	-2,67	2,00
Cog_CoordinaciónVisomotora	No	21	,12	1,15	-2,37	2,33
	Sí	41	,04	1,27	-2,73	3,60
Cog_AtenciónVisual	No	19	-,25	,86	-1,33	1,33
	Sí	43	,09	1,11	-2,00	3,00
Cog_CierreGestáltico	No	21	-,45	1,17	-3,20	1,67
	Sí	44	-,44	,94	-3,40	1,13
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	No	21	-,57	1,11	-2,07	1,87
	Sí	44	-,23	1,36	-2,27	3,47

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_OrientacionLíneas	No	15	-,51	1,78	-4,18	1,63
	Sí	28	-,83	1,74	-4,93	2,04
Cog_ReconocimientoFacial	No	15	,54	1,25	-1,64	2,66
	Sí	28	-,23	,92	-1,97	1,95
Cog_PraxiasVisoconstructivas	No	16	-,80	1,12	-2,74	1,31
	Sí	34	-1,06	1,49	-5,65	1,96
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	No	19	-,49	1,03	-2,33	1,60
	Sí	43	-,37	1,06	-2,33	1,33
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	No	19	,32	1,30	-1,66	3,00
	Sí	43	,33	1,26	-1,60	3,00
Cog_VocabularioReceptivo	No	21	-,23	,94	-1,80	1,93
	Sí	44	-,38	,78	-2,13	1,53
Cog_ComprensiónGramatical	No	21	,38	,67	-,89	1,70
	Sí	44	,30	1,02	-2,35	1,55
Cog_Denominación	No	21	,75	1,00	-,93	3,20
	Sí	44	,60	1,21	-3,40	2,60
Cog_FluidezVerbalFonética	No	16	,41	1,76	-2,19	3,75
	Sí	34	,24	1,62	-2,99	3,50
Cog_FluidezVerbalSemántica	No	21	,96	1,81	-2,53	5,70
	Sí	42	1,02	1,58	-2,00	5,39
Cog_MemoriaFrases	No	21	-,07	,67	-1,47	1,13
	Sí	43	-,13	,74	-1,40	1,87
Cog_AprendizajeSerialVerbal	No	18	-,36	,70	-1,66	1,00
	Sí	37	,07	1,35	-2,33	3,33

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	No	18	,73	,56	-,86	1,33
	Sí	37	,81	,50	-,66	1,33
Cog_MemoriaFacial	No	18	-,31	,87	-1,66	1,33
	Sí	37	-,43	1,01	-2,00	2,66
Cog_AprendizajeSerialVisual	No	18	-,67	,79	-1,66	1,33
	Sí	37	-,48	1,00	-2,33	3,00
Cog_RecuerdoVisualDemorado	No	18	-,13	,44	-,66	,66
	Sí	37	-,15	,59	-2,33	,66
Cog_AtenciónSostenida	No	19	-,75	1,03	-3,00	1,33
	Sí	43	-,47	,83	-3,00	1,00
Cog_AtenciónDividida	No	15	-,59	1,01	-2,00	1,55
	Sí	28	-,31	,80	-2,09	1,64
Cog_AtenciónSelectiva	No	19	-,26	,74	-1,33	1,33
	Sí	43	-,05	,86	-2,00	1,66
Cog_SecuenciaciónMotora	No	20	,18	,84	-1,66	1,33
	Sí	43	-,01	,75	-1,66	2,00
Cog_Planificación	No	12	-1,87	1,08	-3,00	-,20
	Sí	25	-1,54	1,18	-3,00	,00
Cog_ResistenciaInterferencia	No	15	-,22	1,02	-1,46	1,88
	Sí	28	,09	,98	-1,72	2,25
Cog_FluidezNoVerbal	No	16	-,46	1,23	-2,97	1,73
	Sí	34	-,38	1,28	-3,41	3,63
Cog_Flexibilidad	No	12	-1,42	1,14	-3,00	,20
	Sí	25	-1,29	1,01	-3,00	,80

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_LecturaDecodificación	No	20	-,08	1,03	-2,27	2,47
	Sí	41	,02	1,01	-1,40	2,33
Cog_LecturaComprensión	No	15	,24	,87	-,87	2,07
	Sí	31	,06	,82	-1,13	2,13
Cog_EscrituraDictado	No	20	,26	1,10	-1,60	2,53
	Sí	41	,26	1,02	-2,33	2,47
Cog_AritméticaProblemas	No	17	-,22	,82	-1,33	1,66
	Sí	34	-,45	1,16	-2,66	1,66

Tabla G-10.

Comparación entre los sujetos NF1 que Sí presentan T2H y los que No presentan T2H
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_CIT	448,500	1394,500	-,043	,966
Cog_CV	283,500	878,500	-,110	,912
Cog_RP	286,000	881,000	-,060	,952
Cog_MT	286,000	439,000	-,060	,952
Cog_VP	366,500	556,500	-,643	,520
Cog_Motricidad_Dominante	394,000	625,000	-,954	,340
Cog_Motricidad_NoDominante	377,500	1323,500	-1,059	,290
Cog_CoordinaciónVisomotora	411,500	1272,500	-,283	,777
Cog_AtenciónVisual	333,000	523,000	-1,158	,247
Cog_CierreGestáltico	462,000	1452,000	,000	1,000
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	391,500	622,500	-,989	,322
Cog_OrientacionLíneas	183,500	589,500	-,675	,499

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_ReconocimientoFacial	130,000	536,000	-2,040	,041
Cog_PraxiasVisoconstructivas	250,000	845,000	-,458	,647
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	371,500	561,500	-,568	,570
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	402,500	1348,500	-,092	,927
Cog_VocabularioReceptivo	420,000	1410,000	-,589	,556
Cog_ComprensiónGramatical	449,000	680,000	-,183	,855
Cog_Denominación	446,500	1436,500	-,218	,828
Cog_FluidezVerbalFonética	264,500	859,500	-,156	,876
Cog_FluidezVerbalSemántica	420,000	651,000	-,306	,759
Cog_MemoriaFrases	412,500	1358,500	-,558	,577
Cog_AprendizajeSerialVerbal	273,000	444,000	-1,083	,279
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	303,000	474,000	-,555	,579
Cog_MemoriaFacial	296,500	999,500	-,661	,509
Cog_AprendizajeSerialVisual	284,000	455,000	-,888	,374
Cog_RecuerdoVisualDemorado	321,000	492,000	-,222	,824
Cog_AtenciónSostenida	326,000	516,000	-1,268	,205
Cog_AtenciónDividida	173,000	293,000	-,943	,345
Cog_AtenciónSelectiva	351,500	541,500	-,877	,380
Cog_SecuenciaciónMotora	357,500	1303,500	-1,087	,277
Cog_Planificación	124,500	202,500	-,838	,402
Cog_ResistenciaInterferencia	172,000	292,000	-,968	,333
Cog_FluidezNoVerbal	254,000	849,000	-,374	,708
Cog_Flexibilidad	147,500	225,500	-,081	,935
Cog_LecturaDecodificación	401,500	1262,500	-,131	,896

Anexos

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_LecturaComprensión	207,000	703,000	-,598	,550
Cog_EscrituraDictado	408,000	618,000	-,031	,975
Cog_AritméticaProblemas	254,000	849,000	-,703	,482

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Tabla G-11.

Correlación entre el número de T2H y la puntuación en las variables cognitivas de los sujetos NF1 ⁽¹⁾

VD	Correlación	Número de T2H
Cog_CIT	Correlación de Pearson	-,001
	Sig. (bilateral)	,992
	N	64
Cog_CV	Correlación de Pearson	,106
	Sig. (bilateral)	,460
	N	51
Cog_RP	Correlación de Pearson	-,022
	Sig. (bilateral)	,878
	N	51
Cog_MT	Correlación de Pearson	,043
	Sig. (bilateral)	,766
	N	51
Cog_VP	Correlación de Pearson	,172
	Sig. (bilateral)	,180
	N	62
Cog_Motricidad_Dominante	Correlación de Pearson	,086

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	Correlación	Número de T2H
	Sig. (bilateral)	
	N	65
Cog_Motricidad_NoDominante	Correlación de Pearson	-,064
	Sig. (bilateral)	,613
	N	64
Cog_CoordinaciónVisomotora	Correlación de Pearson	,033
	Sig. (bilateral)	,797
	N	62
Cog_AtenciónVisual	Correlación de Pearson	,185
	Sig. (bilateral)	,151
	N	62
Cog_CierreGestáltico	Correlación de Pearson	,042
	Sig. (bilateral)	,741
	N	65
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	Correlación de Pearson	,145
	Sig. (bilateral)	,249
	N	65
Cog_OrientacionLíneas	Correlación de Pearson	-,042
	Sig. (bilateral)	,792
	N	43
Cog_ReconocimientoFacial	Correlación de Pearson	-,195
	Sig. (bilateral)	,210
	N	43
Cog_PraxiasVisoconstructivas	Correlación de Pearson	-,052

Anexos

VD	Correlación	Número de T2H
	Sig. (bilateral)	,721
	N	50
	Correlación de Pearson	,099
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	Sig. (bilateral)	,443
	N	62
	Correlación de Pearson	,018
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	Sig. (bilateral)	,890
	N	62
	Correlación de Pearson	-,041
Cog_VocabularioReceptivo	Sig. (bilateral)	,744
	N	65
	Correlación de Pearson	-,196
Cog_ComprensiónGramatical	Sig. (bilateral)	,118
	N	65
	Correlación de Pearson	-,123
Cog_Denominación	Sig. (bilateral)	,328
	N	65
	Correlación de Pearson	,053
Cog_FluidezVerbalFonética	Sig. (bilateral)	,713
	N	50
	Correlación de Pearson	,038
Cog_FluidezVerbalSemántica	Sig. (bilateral)	,766
	N	63
	Correlación de Pearson	-,169
Cog_MemoriaFrases	Correlación de Pearson	-,169

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	Correlación	Número de T2H
	Sig. (bilateral)	
	N	64
Cog_AprendizajeSerialVerbal	Correlación de Pearson	,320
	Sig. (bilateral)	,017
	N	55
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	Correlación de Pearson	,131
	Sig. (bilateral)	,342
	N	55
Cog_MemoriaFacial	Correlación de Pearson	-,067
	Sig. (bilateral)	,625
	N	55
Cog_AprendizajeSerialVisual	Correlación de Pearson	,044
	Sig. (bilateral)	,752
	N	55
Cog_RecuerdoVisualDemorado	Correlación de Pearson	,024
	Sig. (bilateral)	,860
	N	55
Cog_AtenciónSostenida	Correlación de Pearson	,151
	Sig. (bilateral)	,242
	N	62
Cog_AtenciónDividida	Correlación de Pearson	,189
	Sig. (bilateral)	,225
	N	43
Cog_AtenciónSelectiva	Correlación de Pearson	,136

Anexos

VD	Correlación	Número de T2H
	Sig. (bilateral)	
	N	62
	Correlación de Pearson	-,070
Cog_SecuenciaciónMotora	Sig. (bilateral)	,587
	N	63
	Correlación de Pearson	-,020
Cog_Planificación	Sig. (bilateral)	,907
	N	37
	Correlación de Pearson	,121
Cog_ResistenciaInterferencia	Sig. (bilateral)	,440
	N	43
	Correlación de Pearson	,080
Cog_FluidezNoVerbal	Sig. (bilateral)	,582
	N	50
	Correlación de Pearson	-,003
Cog_Flexibilidad	Sig. (bilateral)	,985
	N	37
	Correlación de Pearson	,016
Cog_LecturaDecodificación	Sig. (bilateral)	,900
	N	61
	Correlación de Pearson	-,117
Cog_LecturaComprensión	Sig. (bilateral)	,439
	N	46
Cog_EscrituraDictado	Correlación de Pearson	-,050

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	Correlación	Número de T2H
Cog_AritméticaProblemas	Sig. (bilateral)	,703
	N	61
	Correlación de Pearson	-,010
	Sig. (bilateral)	,947
	N	51

⁽¹⁾ **Negrita:** correlación relevante y estadísticamente significativa, con un valor absoluto igual o superior a 0,4, considerando un nivel de significación de 0,05

Tabla G-12.

Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas de los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en CORTEZA CEREBRAL (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs)

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_CIT	No UBOs	21	-,19	1,09	-2,20	1,87
	UBOs T	23	-,29	,95	-1,73	1,73
	UBOs Otro	20	-,18	1,05	-3,27	1,47
Cog_CV	No UBOs	17	,41	1,26	-1,47	2,60
	UBOs T	17	,36	1,04	-1,33	2,80
	UBOs Otro	17	,33	1,44	-2,33	3,13
Cog_RP	No UBOs	17	-,33	,97	-2,27	1,53
	UBOs T	17	-,68	1,20	-2,87	1,33
	UBOs Otro	17	-,16	1,02	-2,40	1,60
Cog_MT	No UBOs	17	,06	1,02	-1,40	2,20
	UBOs T	17	,03	,87	-1,87	1,47
	UBOs Otro	17	-,17	1,12	-3,33	,93
Cog_VP	No UBOs	19	-,45	,89	-2,00	1,13
	UBOs T	23	-,13	,79	-2,00	1,40

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_Motricidad_Dominante	UBOs Otro	20	-,33	,85	-2,53	1,13
	No UBOs	21	-,49	,99	-2,26	1,00
	UBOs T	23	-,34	1,04	-3,13	,95
	UBOs Otro	21	-,10	1,47	-3,20	3,67
Cog_Motricidad_NoDominante	No UBOs	21	-,10	,87	-2,40	1,33
	UBOs T	22	-,40	,88	-2,20	1,73
	UBOs Otro	21	-,22	1,14	-2,67	2,00
Cog_CoordinaciónVisomotora	No UBOs	21	,12	1,15	-2,37	2,33
	UBOs T	22	-,04	1,08	-2,73	1,47
	UBOs Otro	19	,13	1,49	-2,27	3,60
Cog_AtenciónVisual	No UBOs	19	-,25	,86	-1,33	1,33
	UBOs T	23	,14	1,22	-2,00	3,00
	UBOs Otro	20	,02	,99	-1,66	2,00
Cog_CierreGestáltico	No UBOs	21	-,45	1,17	-3,20	1,67
	UBOs T	23	-,51	,77	-2,13	1,00
	UBOs Otro	21	-,36	1,11	-3,40	1,13
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	No UBOs	21	-,57	1,11	-2,07	1,87
	UBOs T	23	-,39	1,07	-2,27	2,20
	UBOs Otro	21	-,06	1,63	-2,27	3,47
Cog_OrientacionLíneas	No UBOs	15	-,51	1,78	-4,18	1,63
	UBOs T	14	-1,20	1,68	-4,93	1,29
	UBOs Otro	14	-,46	1,78	-4,21	2,04
Cog_ReconocimientoFacial	No UBOs	15	,54	1,25	-1,64	2,66
	UBOs T	14	-,10	1,05	-1,97	1,95

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
	UBOs Otro	14	-,36	,78	-1,64	1,27
	No UBOs	16	-,80	1,12	-2,74	1,31
Cog_PraxiasVisoconstructivas	UBOs T	16	-1,12	1,63	-5,65	1,06
	UBOs Otro	18	-1,01	1,39	-3,91	1,96
	No UBOs	19	-,49	1,03	-2,33	1,60
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	UBOs T	23	-,32	1,09	-2,00	1,33
	UBOs Otro	20	-,43	1,05	-2,33	1,33
	No UBOs	19	,32	1,30	-1,66	3,00
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	UBOs T	23	,34	1,22	-1,60	3,00
	UBOs Otro	20	,33	1,33	-1,00	3,00
	No UBOs	21	-,23	,94	-1,80	1,93
Cog_VocabularioReceptivo	UBOs T	23	-,51	,72	-1,93	,66
	UBOs Otro	21	-,24	,84	-2,13	1,53
	No UBOs	21	,38	,67	-,89	1,70
Cog_ComprensiónGramatical	UBOs T	23	,33	,95	-2,35	1,55
	UBOs Otro	21	,28	1,11	-1,57	1,55
	No UBOs	21	,75	1,00	-,93	3,20
Cog_Denominación	UBOs T	23	,66	1,10	-1,07	2,60
	UBOs Otro	21	,54	1,35	-3,40	2,27
	No UBOs	16	,41	1,76	-2,19	3,75
Cog_FluidezVerbalFonética	UBOs T	17	,33	1,92	-2,99	3,50
	UBOs Otro	17	,14	1,30	-2,40	2,59
	No UBOs	21	,96	1,81	-2,53	5,70
Cog_FluidezVerbalSemántica	UBOs T	22	,81	1,63	-2,00	5,39

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máy.
	UBOs Otro	20	1,27	1,54	-1,70	5,20
	No UBOs	21	-,07	,67	-1,47	1,13
Cog_MemoriaFrases	UBOs T	23	-,12	,76	-1,13	1,87
	UBOs Otro	20	-,15	,74	-1,40	1,20
	No UBOs	18	-,36	,70	-1,66	1,00
Cog_AprendizajeSerialVerbal	UBOs T	18	-,08	1,38	-2,33	3,33
	UBOs Otro	19	,21	1,34	-2,00	2,33
	No UBOs	18	,73	,56	-,86	1,33
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	UBOs T	18	,79	,47	-,66	1,33
	UBOs Otro	19	,82	,54	-,33	1,33
	No UBOs	18	-,31	,87	-1,66	1,33
Cog_MemoriaFacial	UBOs T	18	-,41	1,26	-2,00	2,66
	UBOs Otro	19	-,45	,73	-1,33	1,00
	No UBOs	18	-,67	,79	-1,66	1,33
Cog_AprendizajeSerialVisual	UBOs T	18	-,48	1,19	-2,33	3,00
	UBOs Otro	19	-,47	,82	-2,33	,66
	No UBOs	18	-,13	,44	-,66	,66
Cog_RecuerdoVisualDemorado	UBOs T	18	-,19	,69	-2,33	,66
	UBOs Otro	19	-,12	,48	-1,00	,33
	No UBOs	19	-,75	1,03	-3,00	1,33
Cog_AtenciónSostenida	UBOs T	23	-,36	,84	-2,33	1,00
	UBOs Otro	20	-,59	,82	-3,00	,66
Cog_AtenciónDividida	No UBOs	15	-,59	1,01	-2,00	1,55
	UBOs T	14	-,55	,86	-2,09	1,18

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_AtenciónSelectiva	UBOs Otro	14	-,08	,69	-1,18	1,64
	No UBOs	19	-,26	,74	-1,33	1,33
	UBOs T	23	,06	,87	-1,33	1,66
	UBOs Otro	20	-,18	,85	-2,00	1,33
Cog_SecuenciaciónMotora	No UBOs	20	,18	,84	-1,66	1,33
	UBOs T	23	-,10	,70	-1,66	1,33
	UBOs Otro	20	,10	,81	-1,33	2,00
Cog_Planificación	No UBOs	12	-1,87	1,08	-3,00	-,20
	UBOs T	13	-1,38	1,29	-3,00	,00
	UBOs Otro	12	-1,71	1,09	-3,00	,00
Cog_ResistenciaInterferencia	No UBOs	15	-,22	1,02	-1,46	1,88
	UBOs T	14	-,04	,84	-1,72	1,11
	UBOs Otro	14	,22	1,11	-1,53	2,25
Cog_FluidezNoVerbal	No UBOs	16	-,46	1,23	-2,97	1,73
	UBOs T	17	-,37	1,24	-1,96	3,63
	UBOs Otro	17	-,39	1,36	-3,41	1,64
Cog_Flexibilidad	No UBOs	12	-1,42	1,14	-3,00	,20
	UBOs T	13	-1,05	1,12	-3,00	,80
	UBOs Otro	12	-1,55	,86	-3,00	-,13
Cog_LecturaDecodificación	No UBOs	20	-,08	1,03	-2,27	2,47
	UBOs T	22	,13	1,16	-1,40	2,33
	UBOs Otro	19	-,11	,81	-1,20	1,73
Cog_LecturaComprensión	No UBOs	15	,24	,87	-,87	2,07
	UBOs T	15	-,11	,83	-1,13	1,67

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_EscrituraDictado	UBOs Otro	16	,23	,80	-1,07	2,13
	No UBOs	20	,26	1,10	-1,60	2,53
	UBOs T	22	,17	1,14	-2,33	2,47
	UBOs Otro	19	,37	,87	-2,00	1,73
Cog_AritméticaProblemas	No UBOs	17	-,22	,82	-1,33	1,66
	UBOs T	17	-,55	1,23	-2,33	1,66
	UBOs Otro	17	-,35	1,12	-2,66	1,66

Tabla G-13.

Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en CORTEZA CEREBRAL (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs) ⁽¹⁾

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_CIT	,687	2	,709
Cog_CV	,012	2	,994
Cog_RP	1,767	2	,413
Cog_MT	,068	2	,966
Cog_VP	,691	2	,708
Cog_Motricidad_Dominante	1,058	2	,589
Cog_Motricidad_NoDominante	2,046	2	,359
Cog_CoordinaciónVisomotora	,083	2	,959
Cog_AtenciónVisual	1,408	2	,495
Cog_CierreGestáltico	,772	2	,680
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	1,222	2	,543
Cog_OrientacionLíneas	1,999	2	,368
Cog_ReconocimientoFacial	4,874	2	,087

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_PraxiasVisoconstructivas	,212	2	,899
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	,394	2	,821
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	,042	2	,979
Cog_VocabularioReceptivo	1,546	2	,462
Cog_ComprensiónGramatical	,040	2	,980
Cog_Denominación	,065	2	,968
Cog_FluidezVerbalFonética	,219	2	,896
Cog_FluidezVerbalSemántica	1,427	2	,490
Cog_MemoriaFrases	,322	2	,851
Cog_AprendizajeSerialVerbal	1,811	2	,404
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	,537	2	,765
Cog_MemoriaFacial	,507	2	,776
Cog_AprendizajeSerialVisual	1,110	2	,574
Cog_RecuerdoVisualDemorado	,051	2	,975
Cog_AtenciónSostenida	2,131	2	,345
Cog_AtenciónDividida	3,786	2	,151
Cog_AtenciónSelectiva	1,457	2	,483
Cog_SecuenciaciónMotora	1,682	2	,431
Cog_Planificación	1,072	2	,585
Cog_ResistenciaInterferencia	1,028	2	,598
Cog_FluidezNoVerbal	,459	2	,795
Cog_Flexibilidad	1,859	2	,395
Cog_LecturaDecodificación	,213	2	,899
Cog_LecturaComprensión	2,427	2	,297
Cog_EscrituraDictado	1,016	2	,602

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_AritméticaProblemas	,830	2	,660

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Tabla G-14.

Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas de los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en el HIPOCAMPO (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs)

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máy.
Cog_CIT	No UBOs	21	-,19	1,09	-2,20	1,87
	UBOs T	20	-,19	,98	-1,73	1,73
	UBOs Otro	23	-,27	1,01	-3,27	1,47
Cog_CV	No UBOs	17	,41	1,26	-1,47	2,60
	UBOs T	16	,41	1,05	-1,33	2,80
	UBOs Otro	18	,28	1,41	-2,33	3,13
Cog_RP	No UBOs	17	-,33	,97	-2,27	1,53
	UBOs T	16	-,69	1,24	-2,87	1,33
	UBOs Otro	18	-,18	,99	-2,40	1,60
Cog_MT	No UBOs	17	,06	1,02	-1,40	2,20
	UBOs T	16	,01	,90	-1,87	1,47
	UBOs Otro	18	-,15	1,09	-3,33	,93
Cog_VP	No UBOs	19	-,45	,89	-2,00	1,13
	UBOs T	20	-,11	,82	-2,00	1,40
	UBOs Otro	23	-,32	,81	-2,53	1,13
Cog_Motricidad_Dominante	No UBOs	21	-,49	,99	-2,26	1,00
	UBOs T	20	-,45	1,04	-3,13	,87
	UBOs Otro	24	-,04	1,41	-3,20	3,67

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_Motricidad_NoDominante	No UBOs	21	-,10	,87	-2,40	1,33
	UBOs T	19	-,46	,92	-2,20	1,73
	UBOs Otro	24	-,20	1,08	-2,67	2,00
Cog_CoordinaciónVisomotora	No UBOs	21	,12	1,15	-2,37	2,33
	UBOs T	19	,00	1,14	-2,73	1,47
	UBOs Otro	22	,07	1,40	-2,27	3,60
Cog_AtenciónVisual	No UBOs	19	-,25	,86	-1,33	1,33
	UBOs T	20	,15	1,27	-2,00	3,00
	UBOs Otro	23	,03	,97	-1,66	2,00
Cog_CierreGestáltico	No UBOs	21	-,45	1,17	-3,20	1,67
	UBOs T	20	-,57	,81	-2,13	1,00
	UBOs Otro	24	-,33	1,04	-3,40	1,13
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	No UBOs	21	-,57	1,11	-2,07	1,87
	UBOs T	20	-,49	1,00	-2,27	2,20
	UBOs Otro	24	-,02	1,59	-2,27	3,47
Cog_OrientacionLíneas	No UBOs	15	-,51	1,78	-4,18	1,63
	UBOs T	13	-1,28	1,73	-4,93	1,29
	UBOs Otro	15	-,45	1,71	-4,21	2,04
Cog_ReconocimientoFacial	No UBOs	15	,54	1,25	-1,64	2,66
	UBOs T	13	-,13	1,09	-1,97	1,95
	UBOs Otro	15	-,31	,78	-1,64	1,27
Cog_PraxiasVisoconstructivas	No UBOs	16	-,80	1,12	-2,74	1,31
	UBOs T	15	-1,10	1,69	-5,65	1,06
	UBOs Otro	19	-1,03	1,35	-3,91	1,96

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máy.
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	No UBOs	19	-,49	1,03	-2,33	1,60
	UBOs T	20	-,33	1,10	-2,00	1,33
	UBOs Otro	23	-,41	1,05	-2,33	1,33
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	No UBOs	19	,32	1,30	-1,66	3,00
	UBOs T	20	,54	1,18	-1,60	3,00
	UBOs Otro	23	,15	1,32	-1,33	3,00
Cog_VocabularioReceptivo	No UBOs	21	-,23	,94	-1,80	1,93
	UBOs T	20	-,44	,67	-1,40	,66
	UBOs Otro	24	-,33	,87	-2,13	1,53
Cog_ComprensiónGramatical	No UBOs	21	,38	,67	-,89	1,70
	UBOs T	20	,39	,88	-2,35	1,55
	UBOs Otro	24	,24	1,13	-1,57	1,55
Cog_Denominación	No UBOs	21	,75	1,00	-,93	3,20
	UBOs T	20	,75	1,11	-,73	2,60
	UBOs Otro	24	,47	1,30	-3,40	2,27
Cog_FluidezVerbalFonética	No UBOs	16	,41	1,76	-2,19	3,75
	UBOs T	16	,18	1,87	-2,99	3,50
	UBOs Otro	18	,29	1,41	-2,40	2,80
Cog_FluidezVerbalSemántica	No UBOs	21	,96	1,81	-2,53	5,70
	UBOs T	20	,81	1,69	-2,00	5,39
	UBOs Otro	22	1,22	1,49	-1,70	5,20
Cog_MemoriaFrases	No UBOs	21	-,07	,67	-1,47	1,13
	UBOs T	20	-,07	,76	-1,13	1,87
	UBOs Otro	23	-,19	,73	-1,40	1,20

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_AprendizajeSerialVerbal	No UBOs	18	-,36	,70	-1,66	1,00
	UBOs T	17	-,10	1,42	-2,33	3,33
	UBOs Otro	20	,22	1,30	-2,00	2,33
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	No UBOs	18	,73	,56	-,86	1,33
	UBOs T	17	,76	,47	-,66	1,33
	UBOs Otro	20	,85	,53	-,33	1,33
Cog_MemoriaFacial	No UBOs	18	-,31	,87	-1,66	1,33
	UBOs T	17	-,41	1,30	-2,00	2,66
	UBOs Otro	20	-,44	,71	-1,33	1,00
Cog_AprendizajeSerialVisual	No UBOs	18	-,67	,79	-1,66	1,33
	UBOs T	17	-,45	1,22	-2,33	3,00
	UBOs Otro	20	-,50	,80	-2,33	,66
Cog_RecuerdoVisualDemorado	No UBOs	18	-,13	,44	-,66	,66
	UBOs T	17	-,16	,71	-2,33	,66
	UBOs Otro	20	-,15	,49	-1,00	,33
Cog_AtenciónSostenida	No UBOs	19	-,75	1,03	-3,00	1,33
	UBOs T	20	-,30	,85	-2,33	1,00
	UBOs Otro	23	-,61	,80	-3,00	,66
Cog_AtenciónDividida	No UBOs	15	-,59	1,01	-2,00	1,55
	UBOs T	13	-,69	,73	-2,09	,54
	UBOs Otro	15	,01	,74	-1,18	1,64
Cog_AtenciónSelectiva	No UBOs	19	-,26	,74	-1,33	1,33
	UBOs T	20	,05	,92	-1,33	1,66
	UBOs Otro	23	-,14	,81	-2,00	1,33

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máy.
Cog_SecuenciaciónMotora	No UBOs	20	,18	,84	-1,66	1,33
	UBOs T	20	-,10	,76	-1,66	1,33
	UBOs Otro	23	,07	,76	-1,33	2,00
Cog_Planificación	No UBOs	12	-1,87	1,08	-3,00	-,20
	UBOs T	12	-1,50	1,27	-3,00	,00
	UBOs Otro	13	-1,57	1,14	-3,00	,00
Cog_ResistenciaInterferencia	No UBOs	15	-,22	1,02	-1,46	1,88
	UBOs T	13	-,13	,81	-1,72	1,05
	UBOs Otro	15	,28	1,10	-1,53	2,25
Cog_FluidezNoVerbal	No UBOs	16	-,46	1,23	-2,97	1,73
	UBOs T	16	-,31	1,25	-1,96	3,63
	UBOs Otro	18	-,45	1,34	-3,41	1,64
Cog_Flexibilidad	No UBOs	12	-1,42	1,14	-3,00	,20
	UBOs T	12	-1,14	1,12	-3,00	,80
	UBOs Otro	13	-1,43	,93	-3,00	,00
Cog_LecturaDecodificación	No UBOs	20	-,08	1,03	-2,27	2,47
	UBOs T	20	,17	1,20	-1,40	2,33
	UBOs Otro	21	-,12	,77	-1,20	1,73
Cog_LecturaComprensión	No UBOs	15	,24	,87	-,87	2,07
	UBOs T	14	-,13	,86	-1,13	1,67
	UBOs Otro	17	,23	,77	-1,07	2,13
Cog_EscrituraDictado	No UBOs	20	,26	1,10	-1,60	2,53
	UBOs T	20	,21	1,18	-2,33	2,47
	UBOs Otro	21	,31	,86	-2,00	1,73

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_AritméticaProblemas	No UBOs	17	-,22	,82	-1,33	1,66
	UBOs T	16	-,56	1,27	-2,33	1,66
	UBOs Otro	18	-,35	1,08	-2,66	1,66

Tabla G-15.

Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en el HIPOCAMPO (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs) ⁽¹⁾

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_CIT	,004	2	,998
Cog_CV	,090	2	,956
Cog_RP	1,627	2	,443
Cog_MT	,011	2	,995
Cog_VP	,874	2	,646
Cog_Motricidad_Dominante	1,879	2	,391
Cog_Motricidad_NoDominante	2,283	2	,319
Cog_CoordinaciónVisomotora	,244	2	,885
Cog_AtenciónVisual	1,352	2	,509
Cog_CierreGestáltico	1,706	2	,426
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	1,771	2	,413
Cog_OrientacionLíneas	2,236	2	,327
Cog_ReconocimientoFacial	4,589	2	,101
Cog_PraxiasVisoconstructivas	,231	2	,891
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	,326	2	,849
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	1,631	2	,443
Cog_VocabularioReceptivo	,593	2	,744

Anexos

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_ComprensiónGramatical	,071	2	,965
Cog_Denominación	,221	2	,895
Cog_FluidezVerbalFonética	,031	2	,985
Cog_FluidezVerbalSemántica	1,222	2	,543
Cog_MemoriaFrases	,421	2	,810
Cog_AprendizajeSerialVerbal	2,185	2	,335
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	1,133	2	,567
Cog_MemoriaFacial	,588	2	,745
Cog_AprendizajeSerialVisual	,914	2	,633
Cog_RecuerdoVisualDemorado	,238	2	,888
Cog_AtenciónSostenida	2,805	2	,246
Cog_AtenciónDividida	5,908	2	,052
Cog_AtenciónSelectiva	1,127	2	,569
Cog_SecuenciaciónMotora	1,520	2	,468
Cog_Planificación	,702	2	,704
Cog_ResistenciaInterferencia	1,447	2	,485
Cog_FluidezNoVerbal	,172	2	,918
Cog_Flexibilidad	,660	2	,719
Cog_LecturaDecodificación	,290	2	,865
Cog_LecturaComprensión	2,965	2	,227
Cog_EscrituraDictado	,318	2	,853
Cog_AritméticaProblemas	,888	2	,641

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Alteraciones cognitivas en la NF1

Tabla G-16.

Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas de los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en el TÁLAMO-ESTRIADO (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs)

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_CIT	No UBOs	21	-,19	1,09	-2,20	1,87
	UBOs T	23	-,10	1,12	-3,27	1,73
	UBOs Otro	20	-,40	,81	-1,73	1,47
Cog_CV	No UBOs	17	,41	1,26	-1,47	2,60
	UBOs T	21	,49	1,34	-2,33	3,13
	UBOs Otro	13	,11	1,06	-1,46	2,47
Cog_RP	No UBOs	17	-,33	,97	-2,27	1,53
	UBOs T	21	-,44	1,14	-2,87	1,60
	UBOs Otro	13	-,37	1,15	-2,86	,93
Cog_MT	No UBOs	17	,06	1,02	-1,40	2,20
	UBOs T	21	,07	1,04	-3,33	1,33
	UBOs Otro	13	-,31	,91	-1,87	1,47
Cog_VP	No UBOs	19	-,45	,89	-2,00	1,13
	UBOs T	23	-,32	,87	-2,53	1,40
	UBOs Otro	20	-,11	,75	-2,00	1,13
Cog_Motricidad_Dominante	No UBOs	21	-,49	,99	-2,26	1,00
	UBOs T	23	-,10	1,29	-3,20	3,67
	UBOs Otro	21	-,36	1,24	-3,13	1,47
Cog_Motricidad_NoDominante	No UBOs	21	-,10	,87	-2,40	1,33
	UBOs T	23	-,28	1,02	-2,67	2,00
	UBOs Otro	20	-,35	1,02	-2,20	1,73

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máy.
Cog_CoordinaciónVisomotora	No UBOs	21	,12	1,15	-2,37	2,33
	UBOs T	21	,31	1,45	-2,67	3,60
	UBOs Otro	20	-,25	1,01	-2,73	1,13
Cog_AtenciónVisual	No UBOs	19	-,25	,86	-1,33	1,33
	UBOs T	23	-,05	,87	-1,66	1,66
	UBOs Otro	20	,24	1,33	-2,00	3,00
Cog_CierreGestáltico	No UBOs	21	-,45	1,17	-3,20	1,67
	UBOs T	23	-,40	1,12	-3,40	1,00
	UBOs Otro	21	-,47	,73	-1,53	1,13
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	No UBOs	21	-,57	1,11	-2,07	1,87
	UBOs T	23	-,07	1,54	-2,27	3,33
	UBOs Otro	21	-,41	1,15	-2,27	3,47
Cog_OrientacionLíneas	No UBOs	15	-,51	1,78	-4,18	1,63
	UBOs T	19	-,70	1,80	-4,21	2,04
	UBOs Otro	9	-1,12	1,67	-4,93	,23
Cog_ReconocimientoFacial	No UBOs	15	,54	1,25	-1,64	2,66
	UBOs T	19	,10	,81	-1,19	1,95
	UBOs Otro	9	-,92	,76	-1,97	,36
Cog_PraxiasVisoconstructivas	No UBOs	16	-,80	1,12	-2,74	1,31
	UBOs T	21	-,87	1,44	-3,91	1,96
	UBOs Otro	13	-1,36	1,57	-5,65	,87
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	No UBOs	19	-,49	1,03	-2,33	1,60
	UBOs T	23	-,36	1,09	-2,33	1,33
	UBOs Otro	20	-,38	1,07	-2,33	1,33

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	No UBOs	19	,32	1,30	-1,66	3,00
	UBOs T	23	,46	1,43	-1,60	3,00
	UBOs Otro	20	,18	1,04	-1,33	3,00
Cog_VocabularioReceptivo	No UBOs	21	-,23	,94	-1,80	1,93
	UBOs T	23	-,35	,87	-2,13	1,53
	UBOs Otro	21	-,41	,69	-1,40	,87
Cog_ComprensiónGramatical	No UBOs	21	,38	,67	-,89	1,70
	UBOs T	23	,45	,94	-1,57	1,55
	UBOs Otro	21	,15	1,10	-2,35	1,55
Cog_Denominación	No UBOs	21	,75	1,00	-,93	3,20
	UBOs T	23	,79	1,35	-3,40	2,53
	UBOs Otro	21	,40	1,03	-1,07	2,60
Cog_FluidezVerbalFonética	No UBOs	16	,41	1,76	-2,19	3,75
	UBOs T	21	,32	1,65	-2,40	3,50
	UBOs Otro	13	,10	1,62	-2,99	2,59
Cog_FluidezVerbalSemántica	No UBOs	21	,96	1,81	-2,53	5,70
	UBOs T	23	1,25	1,50	-1,45	5,39
	UBOs Otro	19	,75	1,67	-2,00	5,20
Cog_MemoriaFrases	No UBOs	21	-,07	,67	-1,47	1,13
	UBOs T	23	,07	,73	-1,13	1,87
	UBOs Otro	20	-,37	,70	-1,40	1,13
Cog_AprendizajeSerialVerbal	No UBOs	18	-,36	,70	-1,66	1,00
	UBOs T	21	,25	1,30	-1,66	3,33
	UBOs Otro	16	-,17	1,41	-2,33	2,33

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máy.
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	No UBOs	18	,73	,56	-,86	1,33
	UBOs T	21	,84	,49	-,33	1,33
	UBOs Otro	16	,77	,53	-,66	1,33
Cog_MemoriaFacial	No UBOs	18	-,31	,87	-1,66	1,33
	UBOs T	21	-,39	1,10	-2,00	2,66
	UBOs Otro	16	-,47	,91	-2,00	1,00
Cog_AprendizajeSerialVisual	No UBOs	18	-,67	,79	-1,66	1,33
	UBOs T	21	-,24	,98	-1,66	3,00
	UBOs Otro	16	-,79	,98	-2,33	,66
Cog_RecuerdoVisualDemorado	No UBOs	18	-,13	,44	-,66	,66
	UBOs T	21	,00	,39	-,66	,66
	UBOs Otro	16	-,35	,74	-2,33	,33
Cog_AtenciónSostenida	No UBOs	19	-,75	1,03	-3,00	1,33
	UBOs T	23	-,51	,88	-3,00	1,00
	UBOs Otro	20	-,41	,79	-2,33	,66
Cog_AtenciónDividida	No UBOs	15	-,59	1,01	-2,00	1,55
	UBOs T	19	-,30	,76	-2,09	1,18
	UBOs Otro	9	-,35	,92	-1,64	1,64
Cog_AtenciónSelectiva	No UBOs	19	-,26	,74	-1,33	1,33
	UBOs T	23	-,20	,93	-2,00	1,66
	UBOs Otro	20	,12	,76	-1,33	1,33
Cog_SecuenciaciónMotora	No UBOs	20	,18	,84	-1,66	1,33
	UBOs T	23	,19	,76	-1,33	2,00
	UBOs Otro	20	-,23	,69	-1,66	1,33

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_Planificación	No UBOs	12	-1,87	1,08	-3,00	-,20
	UBOs T	16	-1,65	1,19	-3,00	,00
	UBOs Otro	9	-1,33	1,22	-3,00	,00
Cog_ResistenciaInterferencia	No UBOs	15	-,22	1,02	-1,46	1,88
	UBOs T	19	,10	1,03	-1,72	1,68
	UBOs Otro	9	,07	,91	-,64	2,25
Cog_FluidezNoVerbal	No UBOs	16	-,46	1,23	-2,97	1,73
	UBOs T	21	-,33	1,51	-3,41	3,63
	UBOs Otro	13	-,46	,83	-1,96	1,26
Cog_Flexibilidad	No UBOs	12	-1,42	1,14	-3,00	,20
	UBOs T	16	-1,09	1,05	-3,00	,80
	UBOs Otro	9	-1,64	,89	-3,00	-,47
Cog_LecturaDecodificación	No UBOs	20	-,08	1,03	-2,27	2,47
	UBOs T	22	,00	,98	-1,20	2,00
	UBOs Otro	19	,05	1,06	-1,40	2,33
Cog_LecturaComprensión	No UBOs	15	,24	,87	-,87	2,07
	UBOs T	20	,02	,79	-1,13	1,67
	UBOs Otro	11	,14	,91	-,73	2,13
Cog_EscrituraDictado	No UBOs	20	,26	1,10	-1,60	2,53
	UBOs T	22	,35	,96	-2,00	2,47
	UBOs Otro	19	,17	1,10	-2,33	2,06
Cog_AritméticaProblemas	No UBOs	17	-,22	,82	-1,33	1,66
	UBOs T	21	-,51	1,18	-2,66	1,66
	UBOs Otro	13	-,36	1,18	-2,33	1,66

Tabla G-17.

Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en el TÁLAMO-ESTRIADO (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs) ⁽¹⁾

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_CIT	1,544	2	,462
Cog_CV	,866	2	,648
Cog_RP	,160	2	,923
Cog_MT	2,485	2	,289
Cog_VP	1,846	2	,397
Cog_Motricidad_Dominante	1,103	2	,576
Cog_Motricidad_NoDominante	1,187	2	,552
Cog_CoordinaciónVisomotora	2,416	2	,299
Cog_AtenciónVisual	1,747	2	,417
Cog_CierreGestáltico	,829	2	,661
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	1,211	2	,546
Cog_OrientacionLíneas	,593	2	,743
Cog_ReconocimientoFacial	9,155	2	,010
Cog_PraxiasVisoconstructivas	,446	2	,800
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	,323	2	,851
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	,178	2	,915
Cog_VocabularioReceptivo	,488	2	,784
Cog_ComprensiónGramatical	,716	2	,699
Cog_Denominación	2,732	2	,255
Cog_FluidezVerbalFonética	,118	2	,943
Cog_FluidezVerbalSemántica	1,768	2	,413

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_MemoriaFrasas	3,843	2	,146
Cog_AprendizajeSerialVerbal	1,973	2	,373
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	,518	2	,772
Cog_MemoriaFacial	,437	2	,804
Cog_AprendizajeSerialVisual	3,399	2	,183
Cog_RecuerdoVisualDemorado	2,297	2	,317
Cog_AtenciónSostenida	2,009	2	,366
Cog_AtenciónDividida	1,170	2	,557
Cog_AtenciónSelectiva	2,781	2	,249
Cog_SecuenciaciónMotora	4,041	2	,133
Cog_Planificación	1,058	2	,589
Cog_ResistenciaInterferencia	,956	2	,620
Cog_FluidezNoVerbal	,213	2	,899
Cog_Flexibilidad	1,719	2	,423
Cog_LecturaDecodificación	,065	2	,968
Cog_LecturaComprensión	,402	2	,818
Cog_EscrituraDictado	,473	2	,789
Cog_AritméticaProblemas	,581	2	,748

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Tabla G-18.

Comparación entre los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en el TÁLAMO-ESTRIADO (UBOs T) y los que no presentan T2H (No UBOs)
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_ReconocimientoFacial	105,500	295,500	-1,284	,199

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/3=0,016 (corrección de Bonferoni)

Tabla G-19.

Comparación entre los sujetos NF1 que presentan T2H en otras regiones del encéfalo distintas del TÁLAMO-ESTRIADO (UBOs Otro) y los que no presentan T2H (No UBOs)
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_ReconocimientoFacial	24,500	69,500	-2,567	,010

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/3=0,016 (corrección de Bonferoni)

Tabla G-20.

Comparación entre los sujetos NF1 que presentan (unilateral o bilateralmente) T2H en el TÁLAMO-ESTRIADO (UBOs T) y los que presentan T2H en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro)
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cog_ReconocimientoFacial	33,500	78,500	-2,560	,010

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05/3=0,016 (corrección de Bonferoni)

Alteraciones cognitivas en la NF1

Tabla G-21.

Estadísticos descriptivos de las variables cognitivas de los sujetos NF1 que presentan T2H en el TRONCO ENCEFÁLICO (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs)

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_CIT	No UBOs	21	-,19	1,09	-2,20	1,87
	UBOs T	31	-,20	,93	-1,73	1,73
	UBOs Otro	12	-,34	1,16	-3,27	1,07
Cog_CV	No UBOs	17	,41	1,26	-1,47	2,60
	UBOs T	25	,37	1,28	-1,46	3,13
	UBOs Otro	9	,25	1,19	-2,33	2,07
Cog_RP	No UBOs	17	-,33	,97	-2,27	1,53
	UBOs T	25	-,37	1,10	-2,87	1,33
	UBOs Otro	9	-,54	1,26	-2,40	1,60
Cog_MT	No UBOs	17	,06	1,02	-1,40	2,20
	UBOs T	25	-,04	,87	-1,87	1,47
	UBOs Otro	9	-,16	1,34	-3,33	1,33
Cog_VP	No UBOs	19	-,45	,89	-2,00	1,13
	UBOs T	31	-,12	,73	-1,40	1,40
	UBOs Otro	12	-,47	,99	-2,53	,67
Cog_Motricidad_Dominante	No UBOs	21	-,49	,99	-2,26	1,00
	UBOs T	31	-,20	1,29	-3,13	3,67
	UBOs Otro	13	-,30	1,21	-3,20	1,27
Cog_Motricidad_NoDominante	No UBOs	21	-,10	,87	-2,40	1,33
	UBOs T	31	-,45	,95	-2,67	1,00
	UBOs Otro	12	,04	1,11	-1,93	2,00

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máy.
Cog_CoordinaciónVisomotora	No UBOs	21	,12	1,15	-2,37	2,33
	UBOs T	28	,04	1,22	-2,73	2,33
	UBOs Otro	13	,03	1,44	-2,27	3,60
Cog_AtenciónVisual	No UBOs	19	-,25	,86	-1,33	1,33
	UBOs T	31	,24	1,14	-2,00	3,00
	UBOs Otro	12	-,31	,94	-1,66	1,66
Cog_CierreGestáltico	No UBOs	21	-,45	1,17	-3,20	1,67
	UBOs T	31	-,53	,83	-2,13	1,13
	UBOs Otro	13	-,23	1,17	-3,40	1,00
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	No UBOs	21	-,57	1,11	-2,07	1,87
	UBOs T	31	-,08	1,30	-1,87	3,47
	UBOs Otro	13	-,61	1,49	-2,27	3,20
Cog_OrientacionLíneas	No UBOs	15	-,51	1,78	-4,18	1,63
	UBOs T	20	-,95	1,73	-4,93	1,72
	UBOs Otro	8	-,55	1,85	-4,21	2,04
Cog_ReconocimientoFacial	No UBOs	15	,54	1,25	-1,64	2,66
	UBOs T	20	-,41	,91	-1,97	1,27
	UBOs Otro	8	,24	,82	-,55	1,95
Cog_PraxiasVisoconstructivas	No UBOs	16	-,80	1,12	-2,74	1,31
	UBOs T	24	-1,07	1,56	-5,65	1,42
	UBOs Otro	10	-1,03	1,37	-2,87	1,96
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	No UBOs	19	-,49	1,03	-2,33	1,60
	UBOs T	31	-,24	1,04	-2,33	1,33
	UBOs Otro	12	-,72	1,09	-2,33	1,30

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	No UBOs	19	,32	1,30	-1,66	3,00
	UBOs T	31	,41	1,31	-1,33	3,00
	UBOs Otro	12	,12	1,13	-1,60	2,33
Cog_VocabularioReceptivo	No UBOs	21	-,23	,94	-1,80	1,93
	UBOs T	31	-,39	,75	-1,93	1,53
	UBOs Otro	13	-,34	,88	-2,13	,87
Cog_ComprensiónGramatical	No UBOs	21	,38	,67	-,89	1,70
	UBOs T	31	,30	1,02	-2,35	1,55
	UBOs Otro	13	,32	1,05	-1,57	1,55
Cog_Denominación	No UBOs	21	,75	1,00	-,93	3,20
	UBOs T	31	,64	1,13	-1,07	2,60
	UBOs Otro	13	,51	1,43	-3,40	2,27
Cog_FluidezVerbalFonética	No UBOs	16	,41	1,76	-2,19	3,75
	UBOs T	25	,46	1,70	-2,99	3,50
	UBOs Otro	9	-,37	1,24	-2,40	1,72
Cog_FluidezVerbalSemántica	No UBOs	21	,96	1,81	-2,53	5,70
	UBOs T	31	,93	1,59	-2,00	5,20
	UBOs Otro	11	1,28	1,62	-,35	5,39
Cog_MemoriaFrases	No UBOs	21	-,07	,67	-1,47	1,13
	UBOs T	31	-,14	,71	-1,40	1,20
	UBOs Otro	12	-,12	,86	-1,13	1,87
Cog_AprendizajeSerialVerbal	No UBOs	18	-,36	,70	-1,66	1,00
	UBOs T	27	,18	1,45	-2,33	3,33
	UBOs Otro	10	-,23	1,02	-1,33	2,00

Anexos

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máy.
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	No UBOs	18	,73	,56	-,86	1,33
	UBOs T	27	,80	,48	-,66	1,33
	UBOs Otro	10	,83	,57	-,33	1,33
Cog_MemoriaFacial	No UBOs	18	-,31	,87	-1,66	1,33
	UBOs T	27	-,34	1,00	-2,00	2,66
	UBOs Otro	10	-,66	1,04	-1,66	2,00
Cog_AprendizajeSerialVisual	No UBOs	18	-,67	,79	-1,66	1,33
	UBOs T	27	-,52	1,12	-2,33	3,00
	UBOs Otro	10	-,37	,63	-1,33	,66
Cog_RecuerdoVisualDemorado	No UBOs	18	-,13	,44	-,66	,66
	UBOs T	27	-,19	,65	-2,33	,66
	UBOs Otro	10	-,07	,41	-,66	,33
Cog_AtenciónSostenida	No UBOs	19	-,75	1,03	-3,00	1,33
	UBOs T	31	-,32	,72	-1,33	1,00
	UBOs Otro	12	-,83	1,01	-3,00	,33
Cog_AtenciónDividida	No UBOs	15	-,59	1,01	-2,00	1,55
	UBOs T	20	-,16	,82	-2,09	1,64
	UBOs Otro	8	-,69	,63	-1,64	,27
Cog_AtenciónSelectiva	No UBOs	19	-,26	,74	-1,33	1,33
	UBOs T	31	,00	,86	-2,00	1,66
	UBOs Otro	12	-,19	,88	-1,66	1,33
Cog_SecuenciaciónMotora	No UBOs	20	,18	,84	-1,66	1,33
	UBOs T	31	,08	,71	-1,00	2,00
	UBOs Otro	12	-,22	,84	-1,66	1,33

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	GRUPO	n	M	SD	Mín.	Máx.
Cog_Planificación	No UBOs	12	-1,87	1,08	-3,00	-,20
	UBOs T	19	-1,55	1,15	-3,00	,00
	UBOs Otro	6	-1,49	1,39	-3,00	,00
Cog_ResistenciaInterferencia	No UBOs	15	-,22	1,02	-1,46	1,88
	UBOs T	20	,19	,98	-1,72	2,25
	UBOs Otro	8	-,16	,99	-1,53	1,52
Cog_FluidezNoVerbal	No UBOs	16	-,46	1,23	-2,97	1,73
	UBOs T	25	-,25	,85	-1,36	1,64
	UBOs Otro	9	-,75	2,09	-3,41	3,63
Cog_Flexibilidad	No UBOs	12	-1,42	1,14	-3,00	,20
	UBOs T	19	-1,20	1,04	-3,00	,80
	UBOs Otro	6	-1,58	,94	-3,00	-,60
Cog_LecturaDecodificación	No UBOs	20	-,08	1,03	-2,27	2,47
	UBOs T	30	,08	1,05	-1,40	2,33
	UBOs Otro	11	-,13	,90	-1,33	1,73
Cog_LecturaComprensión	No UBOs	15	,24	,87	-,87	2,07
	UBOs T	23	,07	,87	-1,13	2,13
	UBOs Otro	8	,03	,72	-,80	1,33
Cog_EscrituraDictado	No UBOs	20	,26	1,10	-1,60	2,53
	UBOs T	30	,33	1,05	-2,33	2,47
	UBOs Otro	11	,08	,94	-2,00	1,20
Cog_AritméticaProblemas	No UBOs	17	-,22	,82	-1,33	1,66
	UBOs T	25	-,38	1,19	-2,33	1,66
	UBOs Otro	9	-,63	1,13	-2,66	1,00

Tabla G-22.

Prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias entre los sujetos NF1 que presentan T2H en el TRONCO ENCEFÁLICO (UBOs T), en otras regiones del encéfalo (UBOs Otro), o que no presentan T2H (No UBOs) ⁽¹⁾

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_CIT	,020	2	,990
Cog_CV	,041	2	,980
Cog_RP	,341	2	,843
Cog_MT	,062	2	,970
Cog_VP	,761	2	,684
Cog_Motricidad_Dominante	,913	2	,634
Cog_Motricidad_NoDominante	2,030	2	,362
Cog_CoordinaciónVisomotora	,287	2	,866
Cog_AtenciónVisual	3,846	2	,146
Cog_CierreGestáltico	2,477	2	,290
Cog_ProcesamientoAuditivoVerbal	3,076	2	,215
Cog_OrientacionLíneas	,761	2	,683
Cog_ReconocimientoFacial	5,513	2	,064
Cog_PraxiasVisoconstructivas	,519	2	,772
Cog_RazonamientoAbstractoNoVerbal	2,384	2	,304
Cog_RazonamientoAbstractoVerbal	,229	2	,892
Cog_VocabularioReceptivo	,545	2	,762
Cog_ComprensiónGramatical	,033	2	,983
Cog_Denominación	,117	2	,943
Cog_FluidezVerbalFonética	2,177	2	,337
Cog_FluidezVerbalSemántica	,188	2	,910

Alteraciones cognitivas en la NF1

VD	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
Cog_MemoriaFrases	,349	2	,840
Cog_AprendizajeSerialVerbal	2,113	2	,348
Cog_RecuerdoVerbalDemorado	,533	2	,766
Cog_MemoriaFacial	2,245	2	,326
Cog_AprendizajeSerialVisual	1,339	2	,512
Cog_RecuerdoVisualDemorado	,128	2	,938
Cog_AtenciónSostenida	3,083	2	,214
Cog_AtenciónDividida	3,198	2	,202
Cog_AtenciónSelectiva	1,289	2	,525
Cog_SecuenciaciónMotora	1,637	2	,441
Cog_Planificación	,731	2	,694
Cog_ResistenciaInterferencia	2,210	2	,331
Cog_FluidezNoVerbal	1,379	2	,502
Cog_Flexibilidad	1,011	2	,603
Cog_LecturaDecodificación	,203	2	,903
Cog_LecturaComprensión	,358	2	,836
Cog_EscrituraDictado	,289	2	,865
Cog_AritméticaProblemas	,665	2	,717

⁽¹⁾ **Negrita:** resultado estadísticamente significativo para un nivel de significación de 0,05

Tabla G-23.
Contingencia T2H*TDAH

	TDAH		Total
	No	Sí	
T2H	No	10 11	21
	Sí	24 20	44
Total	34	31	65

Tabla G-24.
Estudio de la posible asociación entre presentar T2H y padecer TDAH en pacientes con NF1

Estadístico	Valor	gl	Sig. Asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,273 ^(b)	1	,601	
Corrección por continuidad ^(a)	,066	1	,797	
Razón de verosimilitudes	,273	1	,601	
Estadístico exacto de Fisher				,791
Asociación lineal por lineal	,269	1	,604	
N de casos válidos	65			

^(a) Calculado sólo para una tabla de 2x2.

^(b) 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,02.

Tabla G-25.

Estadísticos descriptivos de la variable NÚMERO DE T2H para los sujetos NF1 según padezcan TDAH o no

GRUPO	N	M	SD	Mín.	Máx.
NF1 sin TDAH	34	4,79	4,46	0	19
NF1 con TDAH	31	4,39	3,91	0	12
Total	65	4,60	4,18	0	19

Tabla G-26.

Comparación entre los sujetos NF1 Con TDAH y NF1 Sin TDAH respecto a la variable dependiente NÚMERO DE T2H
Prueba de Mann-Whitney ⁽¹⁾

VD	U Mann-Whitney	W Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Número de T2H	506,500	1002,500	-,275	,784

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aicardi, J., *Diseases of the nervous system in childhood*. 2 ed. 1998, London: Mac Keith Press. 131-137.
2. Riccardi, V.M., *Neurofibromatosis: past, present, and future*. N Engl J Med, 1991. **324**(18): p. 1283-5.
3. Rufo, C. and M. Rufo, *Trastornos neurocutáneos*. Pediatría integral, 2003. **7**(8): p. 603-613.
4. Pascual-Castroviejo, I., *Introducción e Historia. Epidemiología: Prevalencia.*, in *Neurofibromatosis*, I. Pascual-Castroviejo, Editor. 2001, Fundación ONCE: Madrid. p. 13-23.
5. Boulanger, J.M. and A. Larbrisseau, *Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience*. Can J Neurol Sci, 2005. **32**(2): p. 225-31.
6. Ferner, R.E., *Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective*. Lancet Neurol, 2007. **6**(4): p. 340-51.
7. Riccardi, V.M., *Neurofibromatosis: clinical heterogeneity*. Curr Probl Cancer, 1982. **7**: p. 1-34.
8. Riccardi, V.M., *Neurofibromatosis. Phenotype, natural history and pathogenesis*. 2 ed. 1992, Baltimore: Johns Hopkins University Press.
9. Wertelecki, W., et al., *Neurofibromatosis 2: clinical and DNA linkage studies of a large kindred*. N Engl J Med, 1988. **319**(5): p. 278-83.
10. *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987*. Neurofibromatosis, 1988. **1**(3): p. 172-8.
11. Wallace, M.R., et al., *Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients*. Science, 1990. **249**(4965): p. 181-6.

12. Pascual-Castroviejo, I., S. Rafia, and S.I. Pascual Pascual, *Neurofibromatosis tipo 2 (NF2). Clínica y Radiología*, in *Neurofibromatosis*, I. Pascual-Castroviejo, Editor. 2001, Fundación ONCE: Madrid. p. 219-233.
13. Evans, D.G., et al., *A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling*. J Med Genet, 1992. **29**(12): p. 847-52.
14. Rouleau, G.A., et al., *Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22*. Nature, 1987. **329**(6136): p. 246-8.
15. MacCollin, M., et al., *Schwannomatosis: a clinical and pathologic study*. Neurology, 1996. **46**: p. 1072-9.
16. MacCollin, M., et al., *Familial schwannomatosis: exclusion of the NF2 locus as the germline event*. Neurology, 2003. **60**: p. 1968-674.
17. Korf, B. and A. Rubenstein, *Neurofibromatosis: A Handbook for Patients, Families, and Health Care Professionals*. 2005, New York: Thieme Medical Publishers. 187-199.
18. Sadeh, M., G. Martinovits, and Y. Goldhammer, *Occurrence of both neurofibromatoses 1 and 2 in the same individual with a rapidly progressive course*. Neurology, 1989. **39**(2 Pt 1): p. 282-3.
19. Gutmann, D.H., et al., *The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2*. Jama, 1997. **278**: p. 51-57.
20. Aldrovandi, U., *Monstrorum Historia cum Paralipomenis Historiae Omnium Animalium*. 1642, Bolonia: Typis Nicolai Tibaldini.
21. Payne, J.M. and K. North, *Neurofibromatosis Type 1*, in *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children*, S. Goldstein and C. Reynolds, Editors. 2011, The Guilford Press: New York. p. 322-337.
22. Madigan, P. and M.J. Masello, *Report of a neurofibromatosis-like case: Monstrorum Historia, 1642*. Neurofibromatosis, 1989. **2**(1): p. 53-6.

23. Zanca, A. and A. Zanca, *Antique illustrations of neurofibromatosis*. Int J Dermatol, 1980. **19**(1): p. 55-8.
24. Ruggieri, M. and A. Polizzi, *From Aldrovandi's "Homuncio" (1592) to Buffon's girl (1749) and the "Wart Man" of Tilesius (1793): antique illustrations of mosaicism in neurofibromatosis?* J Med Genet, 2003. **40**(3): p. 227-32.
25. Von Tilesius, W.G., *Historia pathologica singularis cutis turpitudinis*. 1793, Leipzig: Crudis.
26. Virchow, R., *Über einem Fall von Vielfachen Neuromen (Faserkern-ges-chwultsen) mit ausgezeichneter localer Recidivfahikeit*. Virchows Arch, 1857. **12**: p. 144.
27. Von Recklinghausen, F.D., *Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen*. 1882, Berlin: August Hirschwald.
28. Thomson, A., *On neuroma and neurofibromatosis*. 1900, Edinburgh, UK: Turnbull & Spears.
29. Adrian, C., *Über Neurofibromatose und ihre Komplikationen*. Beitr Klin Chir, 1901. **31**: p. 1-98.
30. Verocay, J., *Zur Kenntnis der Neurofibrome*. Beitr Pathol Anat, 1910. **48**: p. 1-68.
31. Preiser, S.A.D., C. B., *Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen`s disease) and its inheritance; with description of a case*. American Journal of the Medical Sciences, 1918. **156**: p. 507-540.
32. Hosoi, K., *Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen disease) with special reference to malignant transformation*. Arch Surg, 1931. **22**: p. 258-281.
33. Lisch, K., *Über Beteiligung der Augen, insbesondere das Voorkommen von Irisknötchen bei Neurofibromatose (Recklinghausen)*. Z Augenheilkd, 1937. **93**: p. 137-143.

34. Davis, F.A., *Primary tumors of the optic nerve (a phenomenon of von Recklinghausen's disease)*. Arch Ophthalmol, 1954. **23**: p. 735-821 y 957-1022.
35. Borberg, A., *Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis: Contribution to elucidation of inter-relationship and eugenics of syndromes*. Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica, 1951. **S71**: p. 1-239.
36. Crowe, F.W., Schull, W. J. & Neel, J. V., *A clinical pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis*. 1956, Springfield, IL: Thomas.
37. Riccardi, V.M. and J.J. Mulvihill, eds. *Neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). Genetics, Cell Biology, and Biochemistry*. Advances in Neurology Vol. 29. 1981, Raven Press: New York.
38. Riccardi, V.M. and V.A. Maragos, *The pathophysiology of neurofibromatosis. I. Resistance in vitro to 3-nitrotyrosine as an expression of the mutation*. In Vitro, 1980. **16**(8): p. 706-14.
39. Riccardi, V.M., *Pathophysiology of neurofibromatosis. IV. Dermatologic insights into heterogeneity and pathogenesis*. J Am Acad Dermatol, 1980. **3**(2): p. 157-66.
40. Riccardi, V.M., *Von Recklinghausen neurofibromatosis*. N Engl J Med, 1981. **305**(27): p. 1617-27.
41. Riccardi, V.M., *Neurofibromatosis: an overview and new directions in clinical investigations*. Adv Neurol, 1981. **29**: p. 1-9.
42. Riccardi, V.M., *Cutaneous manifestation of neurofibromatosis: cellular interaction, pigmentation, and mast cells*. Birth Defects Orig Artic Ser, 1981. **17**(2): p. 129-45.
43. Riccardi, V.M. and V.A. Margos, *Characteristics of skin and tumor fibroblasts from neurofibromatosis patients*. Adv Neurol, 1981. **29**: p. 191-8.
44. Riccardi, V.M., *Early manifestations of neurofibromatosis: diagnosis and management*. Compr Ther, 1982. **8**(10): p. 35-40.

45. Riccardi, V.M. and S.L. Riccardi, *Von Recklinghausen neurofibromatosis: new perspectives*. Tex Med, 1982. **78**(1): p. 43-4.
46. Riccardi, V.M., *Neurofibromatosis in a patient with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1983. **26**(4): p. 574.
47. Riccardi, V.M., et al., *The pathophysiology of neurofibromatosis. II. Angiosarcoma as a complication*. Cancer Genet Cytogenet, 1984. **12**(3): p. 275-80.
48. Riccardi, V.M., et al., *The pathophysiology of neurofibromatosis: IX. Paternal age as a factor in the origin of new mutations*. Am J Med Genet, 1984. **18**(1): p. 169-76.
49. Riccardi, V.M., *Neurofibromatosis heterogeneity*. J Am Acad Dermatol, 1984. **10**(3): p. 518-9.
50. Riccardi, V.M. and D.W. Elder, *Multiple cytogenetic aberrations in neurofibrosarcomas complicating neurofibromatosis*. Cancer Genet Cytogenet, 1986. **23**(3): p. 199-209.
51. Riccardi, V.M., *Growth-promoting factors in neurofibroma crude extracts*. Ann N Y Acad Sci, 1986. **486**: p. 206-26.
52. Riccardi, V.M. and J.C. Carey, *Von Recklinghausen neurofibromatosis and genetic linkage studies: clinical considerations*. J Med Genet, 1987. **24**(9): p. 521-2.
53. Riccardi, V.M., *Mast-cell stabilization to decrease neurofibroma growth. Preliminary experience with ketotifen*. Arch Dermatol, 1987. **123**(8): p. 1011-6.
54. Riccardi, V.M., *Neurofibromatosis*. Neurol Clin, 1987. **5**(3): p. 337-49.
55. Riccardi, V.M., *Neurofibromatosis. The importance of localized or otherwise atypical forms*. Arch Dermatol, 1987. **123**(7): p. 882-3.
56. Riopelle, R.J. and V.M. Riccardi, *Neuronal growth factors from tumours of Von Recklinghausen neurofibromatosis*. Can J Neurol Sci, 1987. **14**(2): p. 141-4.

57. Riccardi, V.M., *Neurofibromatosis and Albright's syndrome*. Dermatol Clin, 1987. **5**(1): p. 193-203.
58. Riccardi, V.M., *Neurofibromatosis: challenges for applied cellular and molecular biology*. Lab Invest, 1988. **59**(6): p. 726-8.
59. Riccardi, V.M. and P.P. Powell, *Denervation in von Recklinghausen's neurofibromatosis (NF-1) leads to fewer and smaller neurofibromas*. Neurology, 1988. **38**(11): p. 1810.
60. Riccardi, V.M. and R.A. Lewis, *Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: a distinction between predecessors and descendants*. Am J Hum Genet, 1988. **42**(2): p. 284-9.
61. Riccardi, V.M., *Routine cranial neuroimaging of patients with or at risk for neurofibromatosis*. Neurofibromatosis, 1988. **1**(2): p. 65-8.
62. Riccardi, V.M., *Guidelines for organizing a comprehensive neurofibromatosis program*. Neurofibromatosis, 1988. **1**(2): p. 105-19.
63. Riccardi, V.M., *Genetic alterations and growth factors in the pathogenesis of von Recklinghausen neurofibromatosis*. Neurofibromatosis, 1989. **2**(5-6): p. 292-8.
64. Riccardi, V.M., *Neurofibromatosis update*. Neurofibromatosis, 1989. **2**(5-6): p. 284-91.
65. Riccardi, V.M., *Syndromology gone awry--the phenotypic overlap of NF-1 with the Noonan syndrome*. Neurofibromatosis, 1989. **2**(5-6): p. 249-50.
66. Riccardi, V.M., *Is NF-1 always distinct from NF-2?* Neurofibromatosis, 1989. **2**(4): p. 193-4.
67. Riccardi, V.M. and P.P. Powell, *Neurofibrosarcoma as a complication of von Recklinghausen neurofibromatosis*. Neurofibromatosis, 1989. **2**(3): p. 152-65.
68. Riccardi, V.M., *NF is more than neurofibromas*. Neurofibromatosis, 1988. **1**(1): p. 1-2.

69. Rouleau, G.A., et al., *Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2*. Nature, 1993. **363**(6429): p. 515-21.
70. Yohay, K.H., *The genetic and molecular pathogenesis of NF1 and NF2*. Semin Pediatr Neurol, 2006. **13**(1): p. 21-6.
71. Riccardi, V.M., *Molecular biology of the neurofibromatoses*. Semin Dermatol, 1993. **12**(3): p. 266-73.
72. Collins, F.S., et al., *Progress towards identifying the neurofibromatosis (NF1) gene*. Trends Genet, 1989. **5**(7): p. 217-21.
73. Jacks, T., et al., *Tumor predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in Nf1*. Nat Genet, 1994. **7**(3): p. 353-61.
74. Fountain, J.W., et al., *Physical mapping of a translocation breakpoint in neurofibromatosis*. Science, 1989. **244**(4908): p. 1085-7.
75. Ledbetter, D.H., et al., *Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation*. Am J Hum Genet, 1989. **44**(1): p. 20-4.
76. Menon, A.G., et al., *Characterization of a translocation within the von Recklinghausen neurofibromatosis region of chromosome 17*. Genomics, 1989. **5**(2): p. 245-9.
77. O'Connell, P., et al., *Two NF1 translocations map within a 600-kilobase segment of 17q11.2*. Science, 1989. **244**(4908): p. 1087-8.
78. Viskochil, D., *Genetics of neurofibromatosis 1 and the NF1 gene*. J Child Neurol, 2002. **17**(8): p. 562-70; discussion 571-2, 646-51.
79. Huson, S.M. and R.A. Hughes, *The neurofibromatoses: A pathogenetic and clinical overview*. 1994, London: Chapman & Hall.
80. Friedman, J.M., *Epidemiology of neurofibromatosis type 1*. Am J Med Genet, 1999. **89**(1): p. 1-6.

81. Lazaro, C., et al., *Bases moleculares de la neurofibromatosis tipo 1*, in *Neurofibromatosis*, I. Pascual-Castroviejo, Editor. 2001, Fundación ONCE: Madrid. p. 249-293.
82. Korf, B. and A. Rubenstein, *Neurofibromatosis: A Handbook for Patients, Families, and Health Care Professionals*. 2005, New York: Thieme Medical Publishers. 43-54.
83. Korf, B. and A. Rubenstein, *Neurofibromatosis: A Handbook for Patients, Families, and Health Care Professionals*. 2005, New York: Thieme Medical Publishers. 55-80.
84. Ruggieri, M. and S. Huson, *The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses*. *Neurology*, 2001. **56**(11): p. 1433-43.
85. Lazaro, C., et al., *Neurofibromatosis type 1 due to germ-line mosaicism in a clinically normal father*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(21): p. 1403-7.
86. Ainsworth, P.J., P.K. Chakraborty, and R. Weksberg, *Example of somatic mosaicism in a series of de novo neurofibromatosis type 1 cases due to a maternally derived deletion*. *Hum Mutat*, 1997. **9**(5): p. 452-7.
87. Colman, S.D., et al., *Somatic mosaicism in a patient with neurofibromatosis type 1*. *Am J Hum Genet*, 1996. **58**(3): p. 484-90.
88. Wu, B.L., et al., *Somatic mosaicism for deletion of the entire NF1 gene identified by FISH*. *Hum Genet*, 1997. **99**(2): p. 209-13.
89. Rasmussen, S.A., et al., *Constitutional and mosaic large NF1 gene deletions in neurofibromatosis type 1*. *J Med Genet*, 1998. **35**(6): p. 468-71.
90. Streubel, B., et al., *Somatic mosaicism of a greater than 1.7-Mb deletion of genomic DNA involving the entire NF1 gene as verified by FISH: further evidence for contiguous gene syndrome in 17q11.2*. *J Med Genet*, 1999. **87**(1): p. 12-16.
91. Oliva, R. and F. Ballesta, *Aspectos de la expresión fenotípica y patrones no clásicos de herencia monogénica*, in *Genética Médica*, R. Oliva, et al., Editors. 2008, UBe: Barcelona.

92. Valero, M.C. and C. Hernández-Chico, *Comprendiendo una enfermedad hereditaria: conceptos básicos de genética*, in *Neurofibromatosis*, I. Pascual-Castroviejo, Editor. 2001, Fundación ONCE: Madrid. p. 235-248.
93. Pasmant, E., et al., *NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype*. Hum Mutat, 2010. **31**(6): p. E1506-18.
94. Jadayel, D., et al., *Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis*. Nature, 1990. **343**(6258): p. 558-9.
95. Stephens, K., et al., *Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes*. Hum Genet, 1992. **88**(3): p. 279-82.
96. Lazaro, C., et al., *Sex differences in mutational rate and mutational mechanism in the NF1 gene in neurofibromatosis type 1 patients*. Hum Genet, 1996. **98**(6): p. 696-9.
97. Valero, M.C., et al., *Identification of de novo deletions at the NF1 gene: no preferential paternal origin and phenotypic analysis of patients*. Hum Genet, 1997. **99**(6): p. 720-6.
98. Upadhyaya, M., et al., *Gross deletions of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene are predominantly of maternal origin and commonly associated with a learning disability, dysmorphic features and developmental delay*. Hum Genet, 1998. **102**(5): p. 591-7.
99. Sergeyev, A.S., *On the mutation rate of neurofibromatosis*. Humangenetik, 1975. **28**(2): p. 129-38.
100. Clementi, M., et al., *Neurofibromatosis-1: a maximum likelihood estimation of mutation rate*. Hum Genet, 1990. **84**(2): p. 116-8.
101. Gutmann, D.H., *Neurofibromin in the brain*. J Child Neurol, 2002. **17**(8): p. 592-601; discussion 602-4, 646-51.
102. Ward, B.A. and D.H. Gutmann, *Neurofibromatosis 1: from lab bench to clinic*. Pediatr Neurol, 2005. **32**(4): p. 221-8.

103. Williams, V.C., et al., *Neurofibromatosis type 1 revisited*. Pediatrics, 2009. **123**(1): p. 124-33.
104. Gutmann, D.H. and F.S. Collins, *Recent progress toward understanding the molecular biology of von Recklinghausen neurofibromatosis*. Ann Neurol, 1992. **31**(5): p. 555-61.
105. Sherman, L.S., M.M. Daston, and N. Ratner, *Neurofibromin: distribution, cell biology and role in neurofibromatosis type 1.*, in *Neurofibromatosis Type 1: from genotype to phenotype*, M. Upadhyaya and D.N. Cooper, Editors. 1998, BIOS Scientific Publishers Ltd.: Oxford. p. 113-31.
106. Huson, S.M., P.S. Harper, and D.A. Compston, *Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales*. Brain, 1988. **111 (Pt 6)**: p. 1355-81.
107. North, K., *Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic*. J Child Neurol, 1993. **8**(4): p. 395-402.
108. Easton, D.F., et al., *An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes*. Am J Hum Genet, 1993. **53**(2): p. 305-13.
109. Tonsgard, J.H., et al., *Do NF1 gene deletions result in a characteristic phenotype?* Am J Med Genet, 1997. **73**(1): p. 80-6.
110. Hoffmeyer, S., et al., *Unequal expression of NF1 alleles [letter]*. Nat Genet, 1994. **6**(4): p. 331.
111. Hoffmeyer, S., et al., *On unequal allelic expression of the neurofibromin gene in neurofibromatosis type 1*. hum Mol Genet, 1995. **4**(8): p. 1267-72.
112. Riccardi, V.M., *Genotype, malleotype, phenotype, and randomness: lessons from neurofibromatosis-1 (NF-1)*. Am J Hum Genet, 1993. **53**(2): p. 301-4.
113. Dugoff, L. and E. Sujanski, *Neurofibromatosis type 1 and pregnancy*. Am J Med Genet, 1996. **66**: p. 7-10.

114. Carey, J. and D. Viskochil, *Neurofibromatosis type 1: A model condition for the study of the molecular basis of variable expressivity in human disorders*. Am J Med Genet, 1999. **89**(1): p. 7-13.
115. Huson, S., *The neurofibromatoses: Differential Diagnosis*, in *Neurofibromatoses in Clinical Practice*, R. Ferner, S. Huson, and D.G. Evans, Editors. 2011, Springer: London. p. 71-127.
116. Pascual-Castroviejo, I., *Criterios Diagnósticos*, in *Neurofibromatosis*, I. Pascual-Castroviejo, Editor. 2001, Fundación ONCE: Madrid. p. 25-44.
117. Kayes, L.M., et al., *Deletions spanning the neurofibromatosis 1 gene: identification and phenotype of five patients*. Am J Hum Genet, 1994. **54**(3): p. 424-36.
118. Wu, B.L., et al., *Deletion of the entire NF1 gene detected by the FISH: four deletion patients associated with severe manifestations*. Am J Med Genet, 1995. **59**(4): p. 528-35.
119. Leppig, K., et al., *The detection of contiguous gene deletions at the neurofibromatosis 1 locus with fluorescence in situ hybridisation*. Cytogenet Cell Genet, 1996. **72**: p. 95-8.
120. Wu, B.L., G.H. Schneider, and B.R. Korf, *Deletion of the entire NF1 gene causing distinct manifestations in a family*. Am J Med Genet, 1997. **69**(1): p. 98-101.
121. Lopez Correa, C., et al., *Molecular studies in 20 submicroscopic neurofibromatosis type 1 gene deletions*. Hum Mutat, 1999. **14**(5): p. 387-93.
122. Dorschner, M.O., et al., *NF1 microdeletion breakpoints are clustered at flanking repetitive sequences*. Hum Mol Genet, 2000. **9**(1): p. 35-46.
123. Mautner, V.F., et al., *Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions*. J Med Genet. **47**(9): p. 623-30.

124. Venturin, M., et al., *Mental retardation and cardiovascular malformations in NF1 microdeleted patients point to candidate genes in 17q11.2*. J Med Genet, 2004. **41**(1): p. 35-41.
125. Mensink, K.A., et al., *Connective tissue dysplasia in five new patients with NF1 microdeletions: further expansion of phenotype and review of the literature*. J Med Genet, 2006. **43**(2): p. e8.
126. Tinschert, S., *Clinical phenotypes in patients with NF1 microdeletions*, in *Neurofibromatosis, Monographs in Human Genetics 16*, D. Kaufmann, Editor. 2008, S. Karger: Basel. p. 78-88.
127. De Raedt, T., et al., *Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients*. Am J Hum Genet, 2003. **72**(5): p. 1288-92.
128. Descheemaeker, M.J., et al., *Intelligence in individuals with a neurofibromatosis type 1 microdeletion*. Am J Med Genet A, 2004. **131**: p. 325-326.
129. Upadhyaya, M. and D.N. Cooper, *Neurofibromatosis type 1: From genotype to phenotype*. 1998, Oxford, UK: BIOS Scientific.
130. Garty, B.Z., A. Laor, and Y.L. Danon, *Neurofibromatosis type 1 in Israel: survey of young adults*. J Med Genet, 1994. **31**(11): p. 853-7.
131. Seizinger, B.R., *NF1: a prevalent cause of tumorigenesis in human cancers?* Nat Genet, 1993. **3**(2): p. 97-9.
132. Burke, A.P., et al., *Somatostatin-producing duodenal carcinoids in patients with von Recklinghausen's neurofibromatosis: A predilection for black patients*. Cancer, 1990. **65**: p. 1591-5.
133. Pletcher, B.A., et al., *Confirmation of decreased risk of optic glioma in African Americans with NF type 1*. Am J Hum Genet, 1996. **59**: p. A101.

134. DeBella, K., J. Szudek, and J.M. Friedman, *Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children*. Pediatrics, 2000. **105**(3 Pt 1): p. 608-14.
135. Obringer, A.C., A.T. Meadows, and E.H. Zackai, *The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years*. Am J Dis Child, 1989. **143**(6): p. 717-9.
136. DeBella, K., et al., *Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children*. Neurology, 2000. **54**(8): p. 1646-51.
137. Friedman, J., *Evaluation and management*, in *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. 3rd ed., J. Friedman, et al., Editors. 1999, Johns Hopkins University Press: Baltimore. p. 93.
138. Friedman, J.M. and P.H. Birch, *Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients*. Am J Med Genet, 1997. **70**(2): p. 138-43.
139. Young, H., S. Hyman, and K. North, *Neurofibromatosis 1: clinical review and exceptions to the rules*. J Child Neurol, 2002. **17**(8): p. 613-21; discussion 627-9, 646-51.
140. Friedman, J.M., et al., eds. *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. 3 ed. 1999, Johns Hopkins University Press: Baltimore.
141. Korf, B. and A. Rubenstein, *Neurofibromatosis: A Handbook for Patients, Families, and Health Care Professionals*. 2005, New York: Thieme Medical Publishers.
142. De Schepper, S., et al., *Pigment cell-related manifestations in neurofibromatosis type 1: an overview*. Pigment Cell Res, 2005. **18**(1): p. 13-24.
143. Korf, B.R., *Clinical features and pathobiology of neurofibromatosis 1*. J Child Neurol, 2002. **17**(8): p. 573-7; discussion 602-4, 646-51.
144. Korf, B. and A. Rubenstein, *Neurofibromatosis: A Handbook for Patients, Families, and Health Care Professionals*. 2005, New York: Thieme Medical Publishers. 81-101.

145. Rosser, T. and R.J. Packer, *Neurofibromas in children with neurofibromatosis 1*. J Child Neurol, 2002. **17**(8): p. 585-91; discussion 602-4, 646-51.
146. Pascual-Castroviejo, I., S.I. Pascual-Pascual, and S. Rafia, *Tumores*, in *Neurofibromatosis*, I. Pascual-Castroviejo, Editor. 2001, Fundación ONCE: Madrid. p. 133-182.
147. Korf, B.R., *Plexiform neurofibromas*. Am J Med Genet, 1999. **89**(1): p. 31-7.
148. Arun, D. and D.H. Gutmann, *Recent advances in neurofibromatosis type 1*. Curr Opin Neurol, 2004. **17**(2): p. 101-5.
149. Evans, D.G., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1*. J Med Genet, 2002. **39**(5): p. 311-4.
150. Packer, R.J. and T. Rosser, *Therapy for plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis 1: an overview*. J Child Neurol, 2002. **17**(8): p. 638-41; discussion 646-51.
151. North, K.N., *Neurofibromatosis 1 in childhood*. Semin Pediatr Neurol, 1998. **5**(4): p. 231-42.
152. Lubs, M.L., et al., *Lisch nodules in neurofibromatosis type 1*. N Engl J Med, 1991. **324**(18): p. 1264-6.
153. Listernick, R., et al., *Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force*. Ann Neurol, 1997. **41**(2): p. 143-9.
154. Rosser, T. and R.J. Packer, *Intracranial neoplasms in children with neurofibromatosis 1*. J Child Neurol, 2002. **17**(8): p. 630-7; discussion 646-51.
155. Singhal, S., et al., *Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas*. Arch Dis Child, 2002. **87**(1): p. 65-70.

156. Thiagalingam, S., et al., *Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: follow-up of 54 patients*. Ophthalmology, 2004. **111**(3): p. 568-77.
157. Listernick, R., et al., *Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study*. J Pediatr, 1994. **125**(1): p. 63-6.
158. Virdis, R., et al., *Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003. **16 Suppl 2**: p. 289-92.
159. Listernick, R., et al., *Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations*. Ann Neurol, 2007. **61**(3): p. 189-98.
160. Hersh, J.H. and the Committee on Genetics, *Health supervision for children with neurofibromatosis*. Pediatrics, 2008. **121**(3): p. 633-42.
161. Schindeler, A. and D.G. Little, *Recent insights into bone development, homeostasis, and repair in type 1 neurofibromatosis (NF1)*. Bone, 2008. **42**(4): p. 616-22.
162. Korf, B. and A. Rubenstein, *Neurofibromatosis: A Handbook for Patients, Families, and Health Care Professionals*. 2005, New York: Thieme Medical Publishers. 131-154.
163. Stevenson, D.A., et al., *Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1*. Am J Med Genet, 1999. **84**(5): p. 413-9.
164. Crawford, A.H. and N. Bagamery, *Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood*. J Pediatr Orthop, 1986. **6**: p. 72-88.
165. Sorensen, S.A., J.J. Mulvihill, and A. Nielsen, *Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms*. N Engl J Med, 1986. **314**(16): p. 1010-5.
166. Mulvihill, J.J., *Neurofibromatosis. A genetic epidemiologist's point of view*. Ann N Y Acad Sci, 1986. **486**: p. 38-44.

167. Zöller, M., et al., *Life expectancy, mortality, and pronostic factors in neurofibromatosis type 1: a twelve-year follow-up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden.* Acta Derm Venereol, 1995. **75**: p. 136-140.
168. Evans, D.G., et al., *Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989.* Eur J Hum Genet, 2011. **19**(11): p. 1187-91.
169. Rasmussen, S.A., Q. Yang, and J. Friedman, *Mortality in neurofibromatosis 1: an analisis using U. S. death certificates.* Am J Hum Genet, 2011. **68**(5): p. 1110-8.
170. Pulst, S., et al., *Familial spinal neurofibromatosis: clinical and DNA linkage analysis.* Neurology, 1991. **41**: p. 1923-1925.
171. Poyhonen, M., et al., *Hereditary spinal neurofibromatosis: A rare form of NF1?* J Med Genet, 1997. **34**: p. 184-187.
172. Ars, E., et al., *A clinical variant of neurofibromatosis type 1: familial spinal neurofibromatosis with a frameshift mutation in the NF1 gene.* Am J Hum Genet, 1998. **62**: p. 834-841.
173. Kaufmann, D., et al., *Spinal neurofibromatosis without café-au-lait macules in two families with null mutations of the NF1 gene.* Am J Hum Genet, 2001. **69**: p. 1395-1400.
174. Kluwe, L., et al., *NF1 mutations and clinical spectrum in patiens with spinal neurofibromas.* J Med Genet, 2003. **40**(5): p. 368-371.
175. Fauth, C., et al., *Two sporadic spinal neurofibromatosis patients with malignant peripheral nerve sheath tumour.* Eur J Med Genet, 2009. **52**(6): p. 409-14.
176. Messiaen, L., et al., *Independent NF1 mutations in two large families with spinal neurofibromatosis.* J Med Genet, 2003. **40**(2): p. 122-6.

177. Messiaen, L., et al. *Genotype-phenotype correlations in spinal NF [abstract 985]*. in *Annual Meeting of The American Society of Human Genetics*. October 25, 2007. San Diego, California.
178. Tassabehji, M., et al., *Tandem duplication within a neurofibromatosis type I (NF1) gene exon in a family with features of Watson syndrome and Noonan syndrome*. Am J Hum Genet, 1993. **53**: p. 90.
179. Upadhyaya, M., et al., *Analysis of mutations at the neurofibromatosis 1 (NF1) locus*. Hum Mol Genet, 1992. **1**(9): p. 735-740.
180. Denayer, E., et al., *Observations on intelligence and behavior in 15 patients with Legius syndrome*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2011. **157**(2): p. 123-8.
181. Denayer, E., et al., *Legius syndrome in fourteen families*. Hum Mutat, 2011. **32**(1): p. E1985-E1998.
182. Upadhyaya, M., et al., *An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation*. Am J Hum Genet, 2007. **80**(1): p. 140-51.
183. Burkitt Wright, E.M.M. and B. Kerr, *RAS-MAPK pathway disorders: important causes of congenital heart disease, feedings difficulties, developmental delay and short stature*. Arch Dis Child, 2010. **95**: p. 724-730.
184. Tidyman, W.E. and K.A. Rauen, *The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation*. Curr Opin Genet Dev, 2009. **19**: p. 230-236.
185. Rauen, K.A., *Cardiofaciocutaneous Syndrome*, in *GeneReviews [internet]*, R.A. Pagon, T.D. Bird, and C.R. Dolan, Editors. 1993-. 2007 Jan 18 [Updated 2010 Dec 23], University of Washington: Seattle, WA.
186. Gripp, K.W. and A.E. Lin, *Costello Syndrome*, in *GeneReviews [Internet]*, R.A. Pagon, T.D. Bird, and C.R. Dolan, Editors. 1993-. 2006 Aug 29 [Updated 2012 Jan 12], University of Washington: Seattle, WA.

187. Allanson, J.E., *Noonan Syndrome*, in *GeneReviews [internet]*, R.A. Pagon, T.D. Bird, and C.R. Dolan, Editors. 1993-. 2001 Nov 15 [Updated 2011 Aug 4], University of Washington: Seattle, WA.
188. Ballesta Martínez, M.J. and E. Guillén-Navarro, *Síndrome de Noonan*. *Protoc Diagn Ter Pediatr*, 2010. **1**: p. 56-63.
189. Jiricny, J., *The multifaceted mismatch-repair system*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006. **7**(5): p. 335-46.
190. Shah, K.N., *The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules*. *Pediatr Clin North Am*, 2010. **57**(5): p. 1131-53.
191. Baradaran-Heravi, A., et al., *Schimke Immuoosseous Dysplasia*, in *GeneReviews [internet]*, R.A. Pagon, T.D. Bird, and C.R. Dolan, Editors. 1993-. 2002 Oct 1 [Updated 2011 Dec 29], University of Washington: Seattle, WA.
192. Pérez-Elizondo, A.D., B. Zepeda-Ortega, and G.T. Del Pino-Rojas, *Urticaria Pigmentosa: un enfoque actual*. *Revista Alergia México*, 2009. **56**(4): p. 124-35.
193. García-Tutor, E., J. Castro, and M. Idoate, *Esteatocistoma múltiple: tratamiento quirúrgico. Caso clínico y revisión de la literatura*. *Rev Med Univ Navarra*, 2006. **50**(1): p. 24-26.
194. Lindhurst, M.J., et al., *A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(7): p. 611-9.
195. Eng, C., *PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS)*, in *GeneReviews [Internet]*, R.A. Pagon, T.D. Bird, and C.R. Dolan, Editors. 1993-. 2001 Nov 29 [Updated 2012 Apr 19], University of Washington: Seattle, WA.
196. Stratakis, C.A. and A. Horvath, *Carney Complex*, in *GeneReviews [Internet]*, R.A. Pagon, T.D. Bird, and C.R. Dolan, Editors. 1993-. 2003 Feb 5 [Updated 2010 Jun 22], University of Washington: Seattle, WA.

197. Falchetti, A., F. Marini, and M.L. Brandi, *Multiple Endocrine Neoplasia Type 1*, in *GeneReviews [Internet]*, R.A. Pagon, T.D. Bird, and C.R. Dolan, Editors. 1993-. 2005 Aug 31 [Updated 2010 Mar 2], University of Washington: Seattle, WA.
198. Hyman, S.L., A. Shores, and K.N. North, *The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1*. *Neurology*, 2005. **65**(7): p. 1037-44.
199. Levine, T.M., et al., *Cognitive profile of neurofibromatosis type 1*. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2006. **13**(1): p. 8-20.
200. Samuelsson, B. and R. Axelsson, *Neurofibromatosis. A clinical and genetic study of 96 cases in Gothenburg, Sweden*. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1981. **95**: p. 67-71.
201. Cole, W.G. and N.A. Myers, *Neurofibromatosis in childhood*. *Aust N Z J Surg*, 1978. **48**(4): p. 360-5.
202. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. 2000, Washington, D. C.: Author.
203. North, K.N., et al., *Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force*. *Neurology*, 1997. **48**(4): p. 1121-7.
204. Ozonoff, S., *Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1*. *American Journal of Medical Genetics*, 1999. **89**: p. 45-52.
205. North, K., et al., *Cognitive function and academic performance in children with neurofibromatosis type 1*. *Dev Med Child Neurol*, 1995. **37**(5): p. 427-36.
206. North, K., *Neurofibromatosis type 1*. *Am J Med Genet*, 2000. **97**(2): p. 119-27.
207. Eliason, M.J., *Neurofibromatosis: implications for learning and behavior*. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 1986. **7**: p. 175-179.

208. Legius, E., et al., *Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children*. Genet Couns, 1994. **5**(1): p. 51-60.
209. Ferner, R.E., R.A. Hughes, and J. Weinman, *Intellectual impairment in neurofibromatosis 1*. J Neurol Sci, 1996. **138**(1-2): p. 125-33.
210. Moore, B.D., et al., *Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: Relationship to neuropsychological status*. Neurology, 2000. **54**: p. 914-920.
211. Benton, A.L., et al., *Judgment of Line Orientation. Contributions to neuropsychologic assessment*. 2 ed. 1994, New York: Oxford University Press.
212. Cutting, L.E., et al., *Cognitive profile of neurofibromatosis type 1: Rethinking nonverbal learning disabilities*. Learning Disabilities Research and Practice, 2004. **19**: p. 155-165.
213. Schrimsher, G.W., et al., *Visual-spatial performance deficits in children with neurofibromatosis type-1*. Am J Med Genet A, 2003. **120A**(3): p. 326-30.
214. Hofman, K.J., et al., *Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype*. J Pediatr, 1994. **124**(4): p. S1-8.
215. Joy, P., et al., *Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1*. Dev Med Child Neurol, 1995. **37**(10): p. 906-14.
216. Kayl, A.E., et al., *Quantitative morphology of the corpus callosum in children with neurofibromatosis and attention-deficit hyperactivity disorder*. J Child Neurol, 2000. **15**(2): p. 90-6.
217. Mazzocco, M.M., et al., *Language and reading deficits associated with neurofibromatosis type 1: Evidence for a not-so-nonverbal learning disability*. Developmental Neuropsychology, 1995. **11**: p. 503-522.
218. Wechsler, D., *WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos - III*. 2001, Madrid: TEA.

- 219. Wechsler, D., *WISC-IV. Escala de Inteligencia de Wechsler para niños - IV*. 2005, Madrid: TEA.
- 220. Wechsler, D., *WPPSI-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria - III*. 2009, Madrid: TEA.
- 221. Beery, K.E., N.A. Buktenica, and N.A. Beery, *Beery VMI. Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration*. 6 ed. 2010, San Antonio, Texas: Pearson Education.
- 222. Rey, A., *Test de la Figura Compleja*. 1980, Madrid: TEA.
- 223. Semel, E., E.H. Wiig, and W.A. Secord, *Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CRLF - 4)*. 4 ed. 2003, San Antonio, Texas: Pearson Education.
- 224. Billingsley, R.L., et al., *Cortical morphology associated with language function in neurofibromatosis, type I*. Brain Lang, 2003. **85**(1): p. 125-39.
- 225. Mahone, E.M., et al., *Validity of the Behavior Rating Inventory of Executive Function in children with ADHD and/or Tourette Syndrome*. Arch Clin Neuropsychol, 2002. **17**: p. 643-62.
- 226. Baron, I.S., *Neuropsychological evaluation of the child*. 2004, New York: Oxford University Press.
- 227. Gioia, G.A., et al., *Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)*. 2000, Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- 228. Lezak, M.D., et al., *Neuropsychological assessment*. 2004, New York: Oxford University Press.
- 229. Luria, A.R., *Higher cortical functions in man*. 1966, New York: Basic Books.
- 230. Stuss, D.T. and D.F. Benson, *The frontal lobes*. 1986, New York: Raven Press.

- 231. Stuss, D.T. and D.F. Benson, *The frontal lobes and control of cognition and memory*, in *The frontal lobes revisited*, E. Perecman, Editor. 1987, IRBN Press: New York. p. 141-158.
- 232. Tirapu-Ustárriz, J., J.M. Muñoz-Céspedes, and C. Pelegrín-Valero, *Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual*. Neurología, 2002. **34**: p. 673-85.
- 233. Shallice, T., *From neuropsychology to mental structure*. 1990, New York: Cambridge University Press.
- 234. Barkley, R.A., *Genetics of childhood disorders: XVII. ADHD, Part 1: The executive functions and ADHD*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2000. **39**: p. 1064-8.
- 235. Durston, S., *A review of biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies?* Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 2003. **9**: p. 184-95.
- 236. Royall, D.R., et al., *Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research*. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 2002. **14**: p. 377-405.
- 237. Lichter, J.B. and J.L. Cummings, *Introduction and overview*, in *Frontal-subcortical circuits in psychiatry and neurological disorders*, J.B. Lichter and J.L. Cummings, Editors. 2001, Guilford Press: New York. p. 1-43.
- 238. Krause, K.H., et al., *Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: Effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography*. Neuroscience Letters, 2000. **285**: p. 107-10.
- 239. Heilman, K. M., K.K.S. Voeller, and S.E. Nadeau, *As possible pathophysiologic substrate of attention deficit hyperactivity disorder*. Journal of Child Neurology, 1991. **6**(Suppl.): p. S76-S81.

240. Heilman, K.M., *Praxis. Paper presented at the NIH Conference on Attention, Memory, and Executive Function*. 1994, January: Bethesda, Maryland.
241. Chapman, C.A., et al., *Neurobehavioral profiles of children with neurofibromatosis 1 referred for learning disabilities are sex-specific*. *Am J Med Genet*, 1996. **67**(2): p. 127-32.
242. Strauss, E., E.M.S. Sherman, and O. Spreen, *Attention*, in *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary*, E. Strauss, E.M.S. Sherman, and O. Spreen, Editors. 2006, Oxford University Press: New York. p. 546-677.
243. Doyle, A.E., et al., *Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD?* *Journal of Child Psychology and psychiatry*, 2005. **46**: p. 778-803.
244. Voeller, K.S., *Towards a neurobiologic nosology of attention deficit hyperactivity disorder*. *Journal of Child Neurology*, 1991. **6**: p. S6-S8.
245. Goldstein, S. and A. Schwebach, *Attention-deficit/hyperactivity disorder*, in *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in adults*, S. Goldstein and C.R. Reynolds, Editors. 2005, Guilford Press: New York. p. 115-146.
246. Goldstein, S. and J. Naglieri, *The role of intellectual processes in the DSM-IV diagnosis of ADHD*. *Journal of Attention Disorders*, 2006. **10**(1): p. 3-8.
247. Barkley, R.A., *Attention-deficit /hyperactivity disorder. A handbook for diagnosis and treatment*. 3 ed. 2006, New York: Guilford Press.
248. Barkley, R.A., *Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: Toward a more comprehensive theory*. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 1997. **18**: p. 271-9.
249. Goldstein, S. and M. Goldstein, *Understanding and managing attention deficit hyperactivity disorder in children: A guide for practitioners*. 2 ed. 1998, New York: Wiley.

250. Goldstein, S., *Attention-deficit/hyperactivity disorder*, in *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children*, S. Goldstein and C. Reynolds, Editors. 2011, The Guilford Press: New York. p. 131-150.
251. Goldstein, S. and R. Brooks, *Understanding and managing children's classroom behavior*. 2007, Hoboken, NJ: Wiley.
252. Stein, M., *We have tried everything and nothing works: Family-centered pediatrics and clinical problem solving*. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 1997. **18**: p. 114-119.
253. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, *Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2001. **40**: p. 1352-5.
254. Leibson, C.L., et al., *Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder*. Journal of the American Medicine Association, 2001. **285**: p. 60-6.
255. Barbaresi, W.J., et al., *How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn*. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 2002. **156**: p. 217-24.
256. Katusic, S.K., et al., *Psychopharmacologic treatment of ADHD in a population-based birth cohort: Response to treatment and occurrence of side effects*. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 2002. **23**: p. 396-396.
257. Lahey, B.B., et al., *DSM-IV field trial for attention/deficit hyperactivity disorder in children and adolescents*. American Journal of Psychiatry, 1994. **151**: p. 1673-1685.
258. Kasdejo, B. and C. Gillberg, *The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children*. Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines, 2001. **42**: p. 487-92.

259. Shaywitz, S.E. and B.A. Shaywitz, *Attention deficit disorder: Current perspectives*. Pediatric Neurology, 1987. **3**: p. 129-135.
260. Angold, A., E.J. Costello, and A. Erkanli, *Comorbidity*. Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines, 1999. **40**: p. 57-87.
261. Comings, D. and B. Comings, *Tourette syndrome: Clinical and psychological aspects of 250 cases*. American Journal of Human Genetics, 1985. **37**: p. 435-50.
262. MTA Cooperative Group, *A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit hyperactivity disorder*. Archives of General Psychiatry, 1999. **56**: p. 1073-86.
263. Nigg, J.T., *Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: The state of the field and salient challenges for the coming decade*. Biological Psychiatry, 2005. **57**: p. 1424-35.
264. Cohen, N.J., et al., *Evaluation of the relative effectiveness of methylphenidate and cognitive behavior modification in the treatment of kindergarten-aged hyperactive children*. Journal of Abnormal Child Psychology 1981. **9**: p. 43-54.
265. Baker, L. and D.P. Cantwell, *A prospective psychiatric follow-up of children with speech/language disorders*. Journal of the American Academy of Child Psychiatry, 1987. **26**: p. 546-553.
266. Cantwell, D.P., L. Baker, and R. Mattison, *Prevalence, type and correlates of psychiatric disorder in 200 children with communication disorder*. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 1981. **2**: p. 131-136.
267. Cohen, N.J., M. Davine, and M. Meloche-Kelly, *Prevalence of unsuspected language disorders in a child psychiatric population*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1989. **28**: p. 107-111.
268. DuPaul, G.J., et al., *Preschool children with ADHD: Impairments in behavioral, social and school functioning*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2001. **40**: p. 508-515.

269. Willcutt, E.G. and B.F. Pennington, *Comorbidity af reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder: Diferences by gender and subtype*. Journal of Learning Disabilities, 2000. **33**: p. 179-191.
270. Goldstein, S. and A.T. Eliason, *Clinician`s guide to adult ADHD: Assessment and intervention*. 2002, San Diego, CA: Academic Press.
271. Barkley, R.A., et al., *The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An eight year prospective follow-up study*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1990. **29**: p. 546-557.
272. Satterfield, J.H., C.M. Hoppe, and A.M. Schell, *A perspective study of delinquency in 110 adolescent boys with attention deficit disorder and 88 normal adolescent boys*. American Journal of Psychiatry, 1982. **139**: p. 795-798.
273. Barkley, R.A., *Defiant children: A clinician`s manual for assessment and parent training*. 2 ed. 1997, New York: Guilford Press.
274. Palumbo, D.R. and J. Diehl, *Managing attentional disorders*, in *Pediatric neuropsychological intervention*, S.J. Hunter and J. Donders, Editors. 2007, Cambridge University Press: New York.
275. Castellanos, F.X., *Neuroimaging studies of ADHD*, in *Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience*, M.V. Solanto, A.F.T. Arnsten, and F.X. Castellanos, Editors. 2001, Oxford University Press: New York. p. 248.
276. Castellanos, F.X., et al., *Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hperactivity disorder*. Archives of General Psychiatry, 1996. **53**: p. 607-616.
277. Neale, B.M., et al., *Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder*. American Journal of Medical Genetics, 2008. **Part B, 147B**: p. 1337-1344.
278. Goodman, R. and J. Stevenson, *A twin study of hyperactivity: II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal activity*. Journal of Child Psychology & Psychiatry, 1989. **30**: p. 691-709.

279. Levy, F., et al., *Attention-deficit hyperactivity disorder: A category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1997. **36**: p. 737-744.
280. Hagerman, R., *Organic causes of ADHD*. ADD-VANCE, 1991. **3**: p. 4-6.
281. Mautner, V.F., et al., *Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1*. Dev Med Child Neurol, 2002. **44**(3): p. 164-70.
282. Koth, C.W., L.E. Cutting, and M.B. Denckla, *The association of neurofibromatosis type 1 and attention deficit hyperactivity disorder*. Child Neuropsychol, 2000. **6**(3): p. 185-94.
283. Teeter, P.A., *Interventions for ADHD: Treatment in developmental context*. 1998, New York: Guilford Press.
284. Achenbach, T.M. and L.A. Rescorla, *Multicultural Supplement to the Manual for ASEBA School-Age Forms & Profiles*. 2007, Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
285. Barton, B. and K. North, *Social skills of children with neurofibromatosis type 1*. Dev Med Child Neurol, 2004. **46**(8): p. 553-63.
286. Johnson, N.S., et al., *Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: evidence and proposed interventions*. J Pediatr, 1999. **134**(6): p. 767-72.
287. Prinzie, P., et al., *Personality profiles of children and adolescents with neurofibromatosis type 1*. Am J Med Genet A, 2003. **118A**(1): p. 1-7.
288. Barton, B. and K. North, *The self-concept of children and adolescents with neurofibromatosis type 1*. Child Care Health Dev, 2007. **33**(4): p. 401-8.
289. Counterman, A.P., C.F. Saylor, and S. Pai, *Psychological adjustment of children and adolescents with neurofibromatosis*. Children's Health Care, 1996. **24**: p. 223-234.

290. Dilts, C.V., et al., *Children and adolescents with neurofibromatosis 1: a behavioral phenotype*. J Dev Behav Pediatr, 1996. **17**(4): p. 229-39.
291. Goldstein, S., A. Schwebach, and S. Cunningham, *Learning Disabilities*, in *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children*, S. Goldstein and C. Reynolds, Editors. 2011, The Guilford Press: New York. p. 105-130.
292. Hallahan, D.P. and D.R. Mock, *A brief history of the field of learning disabilities*, in *Handbook of learning disabilities*, H.L. Swanson, K.R. Harris, and S. Graham, Editors. 2003, Guilford Press: New York. p. 16-29.
293. Lyon, G.R., et al., *Learning disabilities, Chap. 8*, in *The treatment of childhood disorders*, E. Mash and R.A. Barkley, Editors. 2006, Guilford Press: New York.
294. Wills, K.E., *Remediating specific learning disabilities*, in *Pediatric neuropsychological intervention*, S.J. Hunter and J. Donders, Editors. 2007, Cambridge University Press: New York.
295. Francis, D.J., et al., *Psychometric approaches to identification of LD: IQ and achievement scores are not sufficient*. Journal of Learning Disabilities, 2005. **38**: p. 98-108.
296. Torgesen, J.K., et al., *Intensive remedial instruction for children with severe reading disabilities: Immediate and long-term outcomes from two instructional approaches*. Journal of Learning Disabilities, 2001. **34**: p. 33-58.
297. President's Commission on Excellence in Special Education, *A new era: Revitalizing special education for children and their families*. 2002, Washington DC: US Department of Education.
298. Naglieri, J.A. and J.P. Das, *Practical implications of general intelligence and PASS cognitive processes*, in *The general factor of intelligence: How general is it?*, R.J. Sternberg and E.L. Grigorenko, Editors. 2002, Erlbaum: Mahwah, NJ. p. 855-884.
299. Naglieri, J.A., *Essentials of CAS assessment*. 1999, New York: Wiley.

300. Bishop, D.V. and C. Adams, *A prospective study of the relationship between specific language impairment, phonological disorders and reading disabilities*. Journal of Child Psychology & Psychiatry, 1990. **31**(17): p. 1027-1050.
301. Pennington, B.F., *Diagnosing learning disorders: A neuropsychological framework*. 2 ed. 2009, New York: Guilford Press.
302. Scarborough, H.S., *Very early language deficits in dyslexic children*. Child Development, 1990. **61**: p. 1728-1743.
303. Scarborough, H.S., *Early identification of children at risk for reading disabilities*, in *Specific reading disability: A view of the spectrum*, B.K. Shapiro, P.J. Accardo, and A.J. Capute, Editors. 1998, York Press: Timonium, MD. p. 75-119.
304. Rourke, B.P., *Nonverbal learning disabilities: The syndrome and the model*. 1989, New York: Guilford Press.
305. Harnadek, M.C. and B.P. Rourke, *Principal identifying features of the syndrome of nonverbal learning disabilities in children*. J Learn Disabil, 1994. **27**(3): p. 144-54.
306. Rourke, B.P., *Neuropsychology of learning disabilities: Essential of subtype analysis*. 1985, New York: Guilford Press.
307. James, E.M. and M. Selz, *Neuropsychological bases of common learning and behavior problems*, in *Handbook of clinical child neuropsychology*, C.R. Reynolds and E. Fletcher-Janzen, Editors. 1997, Plenum Press: New York. p. 157-179.
308. Goldstein, S., *Managing attention and learning disorders in late adolescence and adulthood*. 1997, New York: Wiley.
309. Pennington, B.F., D. Grossier, and M.C. Welsh, *Contrasting cognitive deficits in attention deficit hyperactivity disorder versus reading disability*. Developmental Psychology, 1993. **29**: p. 511-523.

310. Shaywitz, B.A., J.M. Fletcher, and S.E. Shaywitz, *Defining and classifying learning disabilities and attention deficit/hyperactive disorder*. Journal of Child Neurology, 1995. **10**(Suppl. 1): p. S50-S57.
311. Silver, L.B., *Attention deficit-hyperactivity disorder: Is it a learning disability or a related disorder?* Journal of Learning Disabilities, 1990. **23**: p. 394-397.
312. Hooper, S.R. and J.G. Olley, *Psychological comorbidity in adults with learning disabilities*, in *Adults with learning disabilities: Theoretical and practical perspectives*, N. Gregg, C. Hoy, and A.F. Gay, Editors. 1996, Guilford Press: New York. p. 162-183.
313. Morrison, G.M. and M.A. Cosden, *Risk, resilience, and adjustment of individuals with learning disabilities*. Learning Disability Quarterly, 1997. **20**(1): p. 43-60.
314. Chitsabesan, P. and S. Bailey, *Mental health educational, and social needs of young offenders in custody and in the community*. Current Opinion in Psychiatry, 2006. **19**: p. 355-360.
315. Grigorenko, E.L., *Learning disabilities in juvenile offenders*. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America 2006. **15**: p. 353-371.
316. Kasiyannis, A., et al., *Juvenile delinquency and recidivism: The impact of academic achievement*. . Reading and Writing Quarterly: Overcoming Learning Difficulties, 2008. **24**: p. 177-196.
317. Lyytinen, H., *Comorbidity and developmental neurocognitive disorders*. Developmental Neuropsychology, 1995. **11**(3): p. 269-273.
318. Cutting, L.E., C.W. Koth, and M.B. Denckla, *How children with neurofibromatosis type 1 differ from "typical" learning disabled clinic attenders: nonverbal learning disabilities revisited*. Dev Neuropsychol, 2000. **17**(1): p. 29-47.
319. Watt, S.E., A. Shores, and K.N. North, *An examination of lexical and sublexical reading skills in children with neurofibromatosis type 1*. Child Neuropsychol, 2008. **14**(5): p. 401-18.

320. Brewer, V.R., B.D. Moore, 3rd, and M. Hiscock, *Learning disability subtypes in children with neurofibromatosis*. J Learn Disabil, 1997. **30**(5): p. 521-33.
321. Hyman, S.L., E. Arthur Shores, and K.N. North, *Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder*. Dev Med Child Neurol, 2006. **48**(12): p. 973-7.
322. Samango-Sprouse, C., et al., *The effect of familial vs. sporadic inheritance in the neurodevelopmental profile of young children with neurofibromatosis type 1* American Journal of Human Genetics, 1994. **55**: p. 21.
323. Riccardi, V.M. and J.E. Eichner, *Neurofibromatosis. Phenotype, natural history and pathogenesis*. 1 ed. 1986, Baltimore: Johns Hopkins University Press.
324. Hyman, S.L., et al., *Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1*. Neurology, 2003. **60**(7): p. 1139-45.
325. Greenwood, R.S., et al., *Brain morphometry, T2-weighted hyperintensities, and IQ in children with neurofibromatosis type 1*. Arch Neurol, 2005. **62**(12): p. 1904-8.
326. Moore, B.D., et al., *Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis*. Neurology, 1996. **46**(6): p. 1660-8.
327. Said, S.M., et al., *MRI morphometric analysis and neuropsychological function in patients with neurofibromatosis*. Neuroreport, 1996. **7**(12): p. 1941-4.
328. Gill, D.S., et al., *Age-related findings on MRI in neurofibromatosis type 1*. Pediatr Radiol, 2006. **36**(10): p. 1048-56.
329. DiPaolo, D.P., et al., *Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain*. Radiology, 1995. **195**(3): p. 721-4.
330. DiMario, F.J., Jr. and G. Ramsby, *Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1*. Arch Neurol, 1998. **55**(4): p. 500-5.

331. Denckla, M.B., et al., *Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1*. Am J Med Genet, 1996. **67**(1): p. 98-102.
332. North, K., et al., *Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities*. Neurology, 1994. **44**(5): p. 878-83.
333. Bawden, H., et al., *MRI and nonverbal cognitive deficits in children with neurofibromatosis 1*. J Clin Exp Neuropsychol, 1996. **18**(6): p. 784-92.
334. Legius, E., et al., *Neurofibromatosis type 1 in childhood: correlation of MRI findings with intelligence*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995. **59**(6): p. 638-40.
335. Goh, W.H., et al., *T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) in children with neurofibromatosis 1: their impact on cognitive function*. J Child Neurol, 2004. **19**(11): p. 853-8.
336. Hyman, S.L., et al., *T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(10): p. 1088-91.
337. Buonomano, D.V. and M.M. Merzenich, *Cortical plasticity: from synapses to maps*. Annu Rev Neurosci, 1998. **21**: p. 149-86.
338. Johnston, M.V., *Clinical disorders of brain plasticity*. Brain Dev, 2004. **26**(2): p. 73-80.
339. Johnston, M.V., et al., *Plasticity and injury in the developing brain*. Brain Dev, 2009. **31**(1): p. 1--10.
340. Johnston, M.V., et al., *Sculpting the developing brain*. Adv Pediatr, 2001. **48**: p. 1-38.
341. Raff, M.C., et al., *Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system*. Science, 1993. **262**: p. 695-700.
342. Faverjon, S., et al., *Beneficial effects of enriched environment following status epilepticus in immature rats*. Neurology, 2002. **59**: p. 1356-64.

343. Kandel, E.R., I. Kupfermann, and S. Iversen, *Learning and memory*, in *Principles of neural science*, E.R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessell, Editors. 2000, McGraw-Hill: New York. p. 1228-47.
344. Kandel, E.R., *Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality*, in *Principles of neural science*, E.R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessell, Editors. 2000, McGraw-Hill: New York. p. 1248-79.
345. Sheng, M. and M.J. Kim, *Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms*. Science, 2002. **298**: p. 776-80.
346. Sweatt, J.D., *The neuronal MAP kinase cascade: a biochemical signal integration system subserving synaptic plasticity and memory*. J Neurochem, 2001. **76**: p. 1-10.
347. Johnston, M.V., L. Alemi, and K.H. Harum, *Learning, memory and transcription factors*. Pediatr Res, 2003. **53**: p. 369-74.
348. Malinow, R. and R.C. Malenka, *AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity*. Annu Rev Neurosci, 2002. **25**: p. 103-26.
349. Johnston, M.V., W. Nakajima, and H. Hagberg, *Mechanisms of hypoxic neurodegeneration in developing brain*. The Neuroscientist, 2002. **8**: p. 212-20.
350. McDonald, J.W. and M.V. Johnston, *Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development*. Brain Res Rev, 1990. **15**: p. 41-70.
351. Costa, R.M., et al., *Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1*. Nature, 2002. **415**(6871): p. 526-30.
352. Nellist, M., et al., *Characterization of the cytosolic tuberin-hamartin complex. Tuberin is a cytosolic chaperone for hamartin* J Biol Chem, 1999. **274**: p. 35647-52.
353. Silva, A.J., et al., *A mouse model for the learning and memory deficits associated with neurofibromatosis type I*. Nat Genet, 1997. **15**(3): p. 281-4.

- 354. Li, W., et al., *The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1*. Curr Biol, 2005. **15**(21): p. 1961-7.
- 355. Cooke, S.F. and T.V. Bliss, *Plasticity in the human central nervous system*. Brain, 2006. **129**(Pt 7): p. 1659-73.
- 356. Committee on Genetics, *Health supervision for children with neurofibromatosis*. Pediatrics, 1995. **96**: p. 368-72.
- 357. Reynolds, C. and J.W. Mayfield, *Neuropsychological assessment in genetically linked neurodevelopmental disorders*, in *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children*, S. Goldstein and C. Reynolds, Editors. 2011, The Guilford Press: New York. p. 9-32.
- 358. Anderson, V., et al., *Child neuropsychology: Dimensions of theory and practice*, in *Developmental neuropsychology*, V. Anderson, et al., Editors. 2001, Psychology Press: Philadelphia, PA. p. 3-38.
- 359. Baron, I.S., *Introduction*, in *Neuropsychological evaluation of the child*. 2004, Oxford University Press: New York. p. 3-36.
- 360. Espejo-Saavedra, J.M., *Abordaje neuropsicológico de la NF1 en el contexto de una unidad específica*. 2011, Congreso Nacional de Neurofibromatosis. AEENF: Madrid.
- 361. Rourke, B.P., et al., *Child neuropsychology*. 1983, New York: Guilford Press.
- 362. Anderson, V., et al., *Preface*, in *Developmental neuropsychology*, V. Anderson, et al., Editors. 2001, Psychology Press: Philadelphia, PA. p. XI-XV.
- 363. Anderson, V., et al., *Child neuropsychological assessment: A conceptual framework*, in *Developmental neuropsychology*, V. Anderson, et al., Editors. 2001, Psychology Press: Philadelphia, PA. p. 345-392.

364. Anderson, V., et al., *Recovery from early brain insult: Plasticity, early vulnerability, and their neural bases*, in *Developmental neuropsychology*, V. Anderson, et al., Editors. 2001, Psychology Press: Philadelphia, PA. p. 103-124.
365. Lesser, B. and P. Kaplan, *Long-term monitoring with digital technology for epilepsy*. Journal of Child Neurology, 1994. **9**(Suppl.): p. S64-70.
366. Holmes-Bernstein, J. and D.P. Waber, *Developmental neuropsychological assessment: The systemic approach*, in *Neuromethods*, A.A. Boulton, G.B. Baker, and M. Hiscock, Editors. 1990, Humana Press: Clifton, NJ. p. 311-371.
367. Holmes-Bernstein, J., *Developmental neuropsychological assessment*, in *Pediatric neuropsychology: Research, theory and practice*, K.O. Yeates, M.D. Ris, and H.G. Taylor, Editors. 1999, Guilford Press: New York. p. 405-438.
368. Devinsky, O., et al., *Anterior temporal areas in patients with early onset of temporal lobe epilepsy*. Annals of Neurology, 1993. **34**: p. 727-732.
369. Dennis, M., *Language and the young damaged brain*, in *Clinical neuropsychology and brain function: Research, measurement and practice*, T. Boll and B.K. Bryant, Editors. 1989, American Psychological Association: Washington. p. 85-124.
370. Dennis, M., *Childhood medical disorders and cognitive impairment: Biological risk, time, development, and reserve*, in *Pediatric neuropsychology: Research, theory and practice*, K.O. Yeates, M.D. Ris, and H.G. Taylor, Editors. 1999, Guilford Press: New York. p. 3-22.
371. Conners, C.K. and MHS Staff, *Conners' continuous performance test II (CPT II): Computer program for windows technical guide and software manual*. 2004, Toronto, ON: Multi-Health Systems Inc.
372. Conners, C.K. and MHS Staff, *Conners' Kiddie Continuous Performance Test (K-CPT): Computer program for windows technical guide and software manual*. 2006, Toronto, ON: Multi-Health Systems Inc.

- 373. Achenbach, T.M. and L.A. Rescorla, *Manual for ASEBA Preschool Forms & Profiles*. 2000, Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- 374. Achenbach, T.M. and L.A. Rescorla, *Manual for ASEBA School-Age Forms & Profiles*. 2001, Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- 375. Achenbach, T.M. and L.A. Rescorla, *Manual for ASEBA Adult Forms & Profiles*. 2003, Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- 376. Gioia, G.A., K.A. Espy, and P.K. Isquith, *Behavior Rating Inventory of Executive Function- Preschool Version (BRIEF-P)*. 2003, Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- 377. Fournier-Del Castillo, C., et al., *Síndrome de Gerstmann en un varón de 9 años*. Rev Neurol, 2000. **30**: p. 731-6.
- 378. Gavilán, B., C. Fournier-Del-Castillo, and J. Bernabeu-Verdú, *Diferencias entre los perfiles neuropsicológicos del síndrome de Asperger y del síndrome de dificultades de aprendizaje no verbal*. Neurología, 2007. **45**(12): p. 713-719.
- 379. Fournier-Del Castillo, C., et al., *Evaluación neuropsicológica prequirúrgica en epilepsias focales pediátricas*. Rev Neurol, 2010. **50**(Supl 3): p. S49-57.
- 380. Koziol, L.F. and D.E. Budding, *Pediatric neuropsychological testing: Theoretical models of test selection and interpretation*, in *Handbook of pediatric neuropsychology*, A.S. Davis, Editor. 2011, Springer Publishing Company: New York.
- 381. Fournier-Del Castillo, C. and J. Bernabeu-Verdú, *Neuropsicología del daño cerebral adquirido: Evaluación y rehabilitación*, in *Cuadernos FEDACE: Daño cerebral en niños y adolescentes*. 2008, FEDACE: Madrid. p. 73-95.

382. Strauss, E., E.M.S. Sherman, and O. Spreen, *A Compendium of Neuropsychological Test: Administration, Norms and Commentary*. 3 ed. 2006, New York: Oxford University Press.
383. Davis, A.S., *Handbook of pediatric neuropsychology*. 2011, New York: Springer Publishing Company.
384. Adams, W. and D. Sheslow, *WRAVMA. Wide Range Assessment of Visual-Motor Abilities*. 1995, Odessa: PAR.
385. Woodcock, R.W., K.S. McGrew, and N. Mather, *Woodcock-Johnson III. Test of Cognitive Ability (spanish adaptation)*. 2001, Itasca, IL: Riverside Publishing.
386. Benton, A.L. and M.W. Van Allen, *Test of facial recognition*. Publication 287. 1973, Ames, IA: Neurosensory Center (University of Iowa).
387. Dunn, L.M., L.M. Dunn, and D. Arribas, *PPT-III. Test de vocabulario en imágenes Peabody*. 2006, Madrid: TEA.
388. DiSimoni, F., *The token test for children*. 1978, Boston: Teaching Resources Corporation.
389. Portellano, J.A. and R.Z. Martínez-Arias, L., *ENFEN. Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en niños*. 2009, Madrid: TEA.
390. Bernabeu-Verdú, J., *Impacto del cáncer pediátrico y su terapéutica: Calidad de vida y secuelas neuropsicológicas a corto y largo plazo in Facultat de Filosofia i Ciències de l'Educació*. 2009, Universitat de València: Valencia.
391. McCarthy, D., *Manual for the McCarthy Scales of Children's Abilities*. 1972, New York: The Psychological Corporation.
392. Reynolds, C.R. and J.K. Voress, *TOMAL 2. Test of memory and learning*. 2 ed, Austin, TX: PRO-ED.
393. Golden, C.J., *STROOP. Test de colores y palabras*. 1994, Madrid: TEA.

- 394. Kaufman, A.S. and N.L. Kaufman, *K-ABC. Bateria de evaluación de Kaufman para niños*. 1997, Madrid: TEA.
- 395. Llorente, A.M., et al., *CCTT. Children Color Trail Test*. 2003, Odessa: PAR.
- 396. Regard, M., E. Strauss, and P. Knapp, *Children`s production of verbal and nonverbal fluency task*. Perceptual and Motor Skills, 1982. **55**: p. 839-844.
- 397. Woodcock, R.W., K.S. McGrew, and N. Mather, *Woodcock-Johnson III. Test of Achievement (spanish adaptation)*. 2001, Itasca, IL: Riverside Publishing.
- 398. O`Hare, A., *Dysgraphia and Discalculia*, in *A neurodevelopmental Aproach to Specific Learning Disorders*, K. Whitmore, H. Hart, and G. Willems, Editors. 1999, Mac Keith Press: London. p. 24-75.
- 399. Lidzba, K., et al., *The adverse influence of attention-deficit disorder with or without hyperactivity on cognition in neurofibromatosis type 1*. Dev Med Child Neurol. **54**(10): p. 892-7.
- 400. Sabol, Z., et al., *Clinical sensitivity and specificity of multiple T2-hyperintensities on brain magnetic resonance imaging in diagnosis of neurofibromatosis type 1 in children: diagnostic accuracy study*. Croat Med J. **52**(4): p. 488-96.

